

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio de tomografía de coherencia óptica de las células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas de la retina en niños con antecedentes de prematuridad

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Ichaso Ortueta Olartecoechea

DIRECTOR

María Pilar Tejada Palacios
María Rosario Gómez de Liaño Sánchez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de tomografía de coherencia óptica de las
células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas de
la retina en niños con antecedente de prematuridad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Ana Ichaso Ortueta Olartecoechea

DIRECTORAS

María Pilar Tejada Palacios
María Rosario Gómez de Liaño Sánchez

**Estudio de tomografía de coherencia óptica
de las células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas
de la retina en niños con antecedente de prematuridad**

Ana Ichaso Ortueta Olartecoechea



Tesis doctoral
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

Directoras
María Pilar Tejada Palacios
María del Rosario Gómez de Liaño Sánchez

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Pilar Tejada, por transmitirme día a día su implicación y valores en la actividad clínica y avivar mi curiosidad en la investigación. Gracias por haberme guiado en cada paso de este proyecto y por ser un ejemplo de profesionalidad.

A Rosario Gómez de Liaño, por su apoyo y disponibilidad.

Al equipo de Neonatología del Hospital Universitario 12 de Octubre, por hacerme sentir parte de su equipo; en especial a María José Torres, por su generosidad y entrega en su trabajo, gracias a los que este estudio ha sido posible.

A José Luis Torres, por haberme embarcado en este proyecto y por haberme ayudado y apoyado en cada paso. Sin ti no lo hubiera logrado.

A Alicia Muñoz, por ser un ejemplo para mí. Tu constancia y pasión por lo que haces son todo un referente. Gracias por tu generosidad.

A Javier de la Cruz, por aportar siempre un punto de vista diferente y porque su inconformismo que ha ayudado a mejorar la calidad científica de este estudio.

A Pilar Tejada, Esperanza Gutiérrez y Manuel Ferro, por darme la oportunidad de trabajar en el Hospital 12 de Octubre. Os estaré siempre agradecida.

Al equipo de Oftalmología Pediátrica del Hospital Universitario 12 de Octubre, por haberme enseñado a dar lo mejor de mí misma y hacerme sentir parte de un gran equipo.

A mis padres, ejemplo de trabajo, dedicación y esfuerzo. Por haberme transmitido los valores que tengo hoy en día. Os lo debo todo.

A mi hermano, Juan Ignacio, por haber invertido el tiempo que no tienes en ayudarme sin pedir nada a cambio. Eres una gran persona.

A ti, Jorge, por tu paciencia, tu amor y apoyo. Por anteponer en muchas ocasiones mis necesidades a las tuyas y por el precioso proyecto de vida que tenemos juntos.

A mi niño, Daniel, por haber venido a nuestras vidas para aumentar nuestra felicidad, y por ayudarme a ser mi mejor versión para ti. Te quiero.

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY	7
HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS	13
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	17
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	23
INTRODUCCIÓN.....	25
1. Prematuridad.....	28
1.1 Formación del SNC y efecto de la prematuridad	29
1.2 Formación del CCG y efecto de la prematuridad	32
1.3 Formación del nervio óptico y efecto de la prematuridad	34
2. Tomografía de Coherencia Óptica	36
2.1 OCT Topcon 3D-2000.....	36
2.2 Complejo de Células Ganglionares de la Retina	37
2.3 Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilares.....	38
2.4 Aplicación de la OCT en oftalmología pediátrica	40
OBJETIVOS	43
SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS.....	47
1. Diseño del estudio y selección de la muestra	49
1.1 Diseño del estudio	49

1.2	Garantías éticas	49
1.3	Selección de la muestra.....	49
1.3.1.	Criterios de inclusión del grupo de niños prematuros	50
1.3.2.	Criterios de exclusión del grupo de niños prematuros	50
2.	Protocolo exploratorio	51
3.	Análisis estadístico.....	56
4.	Financiación	57

RESULTADOS59

CAPITULO 1: PREMATURIDAD Y COMPLEJO DE CÉLULAS

GANGLIONARES DE LA RETINA		61
1.1	Características de la muestra	61
1.2	Mejor Agudeza Visual Corregida y equivalente esférico	64
1.3	Grosor del CCG y prematuridad	66
1.3.1	Análisis univariante	66
1.3.2	Análisis ajustado	80
1.3.3	Análisis multivariante	81

CAPÍTULO 2: PREMATURIDAD Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA

RETINA PERIPAPILARES		83
2.1	Características de la muestra	83
2.2	Mejor Agudeza Visual Corregida y Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar.....	86
2.3	Grosor de la CFNRp y prematuridad	88
2.3.1	Análisis univariante	88
2.3.2	Análisis ajustado	99
2.3.3	Análisis multivariante	99
2.4	Patrón de grosor de la CFNRp y prematuridad	100
2.4.1	Patrón de grosor de la CFNRp y edad gestacional.....	102
2.4.2	Patrón de grosor de la CFNRp y peso al nacer	104
2.4.3	Eventos adversos perinatales	106

DISCUSIÓN.....	111
1. Discusión sobre el estudio del Complejo de células Ganglionares de la Retina	113
Efecto de la edad gestacional.....	115
Efecto del peso al nacer	116
Efecto de la retinopatía de la prematuridad.....	117
Efecto de los factores adversos.....	118
2. Discusión sobre el estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar.....	121
Efecto de la edad gestacional.....	123
Efecto del peso al nacer	124
Efecto de la retinopatía de la prematuridad.....	125
Efecto de los eventos adversos perinatales	126
3. Discusión sobre el estudio de los patrones de la CFNRp.....	127
Efecto de la edad gestacional y peso al nacer	127
Efecto de la Retinopatía de la Prematuridad y otros eventos adversos perinatales	128
4. Limitaciones del estudio.....	128
5. Fortalezas del estudio	129
CONCLUSIONES.....	131
BIBLIOGRAFÍA.....	135
ANEXOS	149
ANEXO 1. Informe de la Comisión de Investigación.....	151
ANEXO 2. Divulgación científica	153
ANEXO 3. Publicación en Acta Ophthalmologica	157
ANEXO 4. Publicación en Archivos de la SEO	159
ANEXO 5. Índice de tablas.....	161
ANEXO 6. Índice de figuras	165
ANEXO 7. Tabla de abreviaturas	167

RESUMEN

RESUMEN

- **TÍTULO**

Estudio de tomografía de coherencia óptica de las células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas de la retina en niños prematuros

- **INTRODUCCIÓN**

El nacimiento antes de completar las 37 semanas de edad gestacional (EG), se considera como parto prematuro. Condiciona un cambio drástico en el entorno en el que se produce el desarrollo de muchos órganos debido a la privación de la hipoxia fisiológica del útero y de hormonas, factores de crecimiento y nutrientes maternos. El nuevo entorno puede alterar el desarrollo óptimo y ser causa de una alteración estructural y funcional de múltiples órganos y sistemas durante un período crítico del desarrollo. Estas alteraciones pueden tener impacto en la salud a lo largo de la vida de los niños nacidos prematuramente. La correcta formación del ojo puede verse comprometida, así como también puede verse afectado el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). Además, existen factores y eventos perinatales como la sepsis, la enteritis necrotizante (NEC), la necesidad de ventilación o la displasia broncopulmonar, que, junto a otros indicadores de gravedad, son factores de riesgo para un correcto desarrollo del SNC en los niños prematuros y de bajo peso.

Todos estos factores pueden influir en el desarrollo del complejo de células ganglionares (CCG) y de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp).

Estas estructuras pueden estudiarse gracias a la tomografía de coherencia óptica (OCT). En los últimos años, han aumentado las aplicaciones de esta tecnología en la oftalmología pediátrica, aportando imágenes de calidad con precisión casi histológica.

- **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se estudió el grosor del CCG y de la CFNRp medido con OCT en niños con antecedente de prematuridad y se comparó con un grupo de niños nacidos a término.

Se reclutaron del programa de seguimiento del niño prematuro 172 niños de entre 4 y 8 años de edad. En este programa se incluye a niños nacidos con edad gestacional (EG) inferior a 32 semanas o peso al nacer inferior a 1500g. De todos ellos cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión 101 niños para el estudio del CCG y 104 niños para el estudio de CFNRp.

Los pacientes a término fueron reclutados del Hospital Universitario 12 de Octubre y de uno de sus centros de atención primaria. Todos ellos fueron niños sanos nacidos con más de 37 semanas de edad gestacional y sin antecedentes de alteraciones oftalmológicas o neurológicas previas. Estos pacientes provienen de un estudio previo de nuestro equipo.

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico en el que también se les realizó, tras midriasis con ciclopentolato, una OCT del CCG y de la CFNRp de cada ojo con la OCT Topcon 3D 2000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón).

Los datos sobre las características perinatales y posnatales se extrajeron de las historias clínicas; los análisis multivariante incluyeron modelos lineales mixtos.

- **RESULTADOS**

Estudio del complejo de células ganglionares

La capa de células ganglionares-plexiforme interna (CGR-CPI) y la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel macular (CFNRm) fueron más gruesas en los niños nacidos a término que en los niños prematuros. Los niños prematuros presentaron un adelgazamiento de 2.9 μm para la CGR-CPI total y de 2.4 μm para la CFNRm total ($p < 0,001$).

Dentro del grupo de prematuros, en el análisis multivariante, una EG más baja se asoció con una disminución en el grosor de la CGR-CPI total, observándose una reducción de 0,5 μm por cada semana menos de EG ($p=0,01$). Ser pequeño para la edad gestacional (PEG) se asoció con un mayor adelgazamiento en ambas capas, que fue significativo para la CFNRm total, suponiendo un adelgazamiento adicional de 2,8 μm ($p=0.02$).

La terapia posnatal con corticosteroides y la lesión cerebral grave se asociaron con un adelgazamiento total de la CGR-CPI de 6 μm ($p<0,001$) y 4,1 μm ($p=0,002$), respectivamente.

El shock se asoció con un adelgazamiento total de la CFNRm de 6 μm ($p<0,001$).

Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar

Los niños prematuros presentaron una CFNRp global 6 μm más fina que los a término siendo el sector más adelgazado el nasal con una reducción en el grosor de 19.1 μm ($p<0.001$).

Dentro del grupo de niños prematuros, en el análisis multivariante, encontramos un adelgazamiento estadísticamente significativo en el grosor del cuadrante nasal de 2.3 μm por cada semana menos de EG ($p<0,001$). Ser PEG se asoció con un adelgazamiento extra en el grosor global de 7.2 μm ($p=0.004$), en el cuadrante inferior de 10.7 μm ($p=0.001$) y en el cuadrante nasal de 10.9 μm ($p=0.001$).

La lesión cerebral grave, la enteritis necrotizante (NEC) y el tratamiento con corticoides postnatales se asoció con menor grosor de la CFNRp global de 7.5 μm , 23.7 μm y 8.7 μm respectivamente en el análisis multivariante ($p\leq 0.04$).

En cuanto a los patrones de grosor de CFNRp, este resultó ser distinto entre los niños a término y los pretérmino ($p=0.001$).

Dentro del grupo pretérmino en niños con menos de 28 semanas de EG y en niños con menos de 1000g al nacer, el más frecuente fue el ISTN, mientras que en niños con EG y PN mayores predominó el patrón ISNT. Así mismo los niños con necesidad de oxígeno domiciliario, displasia broncopulmonar o tratamiento

laser por retinopatía de la prematuridad presentaron mayor grosor del sector temporal que del nasal ($p \leq 0.03$).

- **CONCLUSIONES**

Los niños prematuros presentan un adelgazamiento del CCG y de la CFNRp comparado con los niños nacidos a término.

La edad gestacional o el peso al nacer más bajos, se asocian con el adelgazamiento de las capas de CCG y de la CFNRp. Ser PEG afecta sobre todo a la CFNR presentando un adelgazamiento que influye a nivel macular (CFNRm) y a nivel peripapilar (CFNRp).

Ciertos eventos adversos perinatales producen un adelgazamiento adicional e independiente a la EG y el PN en el CCG y la CFNRp.

Los niños prematuros tienen un patrón diferente de CFNRp que los niños a término, que se ve afectado además de por la EG y el PN, por ciertos eventos adversos perinatales.

Las variaciones en el grosor de CCG y CFNRp que produce la prematuridad y ciertos eventos adversos perinatales hacen que sea imprescindible realizar una buena anamnesis indagando sobre el antecedente de prematuridad, y sobre ciertos eventos perinatales como el shock, la NEC, la terapia con corticoides postnatales o lesión cerebral severa son fundamentales para una correcta interpretación de la OCT.

SUMMARY

SUMMARY

- **TITLE**

Optical coherence tomography study of the ganglion cells and the retinal nerve fiber layer in premature infants.

- **INTRODUCTION**

Birth before completing 37 weeks of gestational age (GA) is considered as preterm labor.

A premature birth produces drastic changes in the environment where many fetal organs develop, due to deprivation of physiological uterine hypoxia, hormones, growth factors and maternal nutrients. The new environment can impair the newborn's optimal development and cause structural and functional damage to multiple organs and systems. Such alterations can have adverse effects on health throughout the life of preterm newborns.

The correct formation of the eye can be compromised, as well as the development of the central nervous system (CNS). In addition, there are perinatal factors and events such as sepsis, necrotizing enteritis (NEC), the need of ventilation or bronchopulmonary dysplasia, which, along with other indicators of severity, are risk factors for proper CNS development in premature and underweight newborns.

All of these factors may influence in the development of the ganglion cell complex (GCC) and the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL).

These structures can be studied thanks to the optical coherence tomography (OCT). In recent years, the applications of this technology in pediatric ophthalmology have increased, providing quality images with almost histological precision.

- **MATERIALS AND METHODS**

Thickness of the GCC and the pRNFL measured with OCT were studied in children with a history of prematurity and it was compared with a group of children born full term.

172 children between 4 and 8 years of age were recruited from the premature infant follow-up program. This program includes children born with a GA less than 32 weeks or birth weight less than 1500g. Of all of them, 101 children for the GCC study and 104 children for the pRNFL study met the inclusion criteria and none of the exclusion criteria.

For the Full-term group, children were recruited from the Hospital Universitario 12 de Octubre and one of its primary care centers. These were all healthy children born at more than 37 weeks of pregnancy who had no history of neurological or ophthalmologic disorders. These children have taken part in a study by our research group providing normality pRNFL data for healthy child.

All patients were subjected to a comprehensive ophthalmologic exam in which, after mydriasis with cyclopentolate, an OCT of the GCC and the pRNFL of each eye was obtained with the Topcon 3D 2000 OCT (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

Clinical data were extracted from medical records; multivariate analyzes included mixed linear models.

- **RESULTS**

Ganglion cell complex study

The ganglion cell-inner plexiform layer (GCL-IPL) and the macular retinal nerve fiber layer (mRNFL) were thicker in term infants than in preterm infants. Premature infants presented a thinning of 2.9 μm for total GCL-IPL and 2.4 μm for total mRNFL ($p < 0.001$).

Within the preterm group, in the multivariate analysis, a lower GA was associated with a decrease in total GCL-IPL thickness, with a reduction of 0.5 μm per each week less of GA ($p=0.01$). Being small for gestational age (SGA) was associated with greater thinning in both layers, which was significant for the total mRNFL, contributing to an additional 2.8 μm thinning ($p=0.02$).

Postnatal corticosteroid therapy and severe brain injury were associated with a 6 μm ($p<0.001$) and 4.1 μm ($p=0.002$) total GCL-IPL thinning, respectively.

Shock was associated with a 6 μm total mRNFL thinning ($p<0.001$).

Peripapillary retina nerve fiber layer study

Premature infants presented a 6 μm thinner global RNFLp than term infants, being the nasal sector the thinnest with a 19.1 μm ($p<0.001$) reduction in thickness.

Within the preterm group, in the multivariate analysis, we found a statistically significant 2.3 μm ($p<0.001$) thinning of the nasal quadrant thickness for each week less than GA. Being SGA was associated with an extra thinning of 7.2 μm ($p=0.004$) in the global thickness, of 10.7 μm ($p=0.001$) in the lower quadrant and of 10.9 μm ($p=0.001$) in the nasal quadrant.

In multivariate analysis, severe brain injury, necrotizing enteritis (NEC), and postnatal corticosteroid treatment were associated with a reduction in global pRNFL thickness of 7.5 μm , 23.7 μm , and 8.7 μm , respectively ($p\leq 0.04$).

Regarding the pRNFL thickness patterns, it turned out to be different between term and preterm groups ($p=0.001$).

Within the preterm group, in children with less than 28 weeks of GA and in children with less than 1000 g at birth, the most frequent pattern was the ISTN, while in children with higher GA and birth weight the ISNT pattern predominated. Likewise, children requiring home oxygen or laser treatment for retinopathy of prematurity or bronchopulmonary dysplasia had a greater thickness of the temporal than the nasal sector ($p\leq 0.03$).

- **CONCLUSIONS**

Premature infants present a thinning of GCC and pRNFL compared to full-term infants.

Lower gestational age or birth weight is associated with a GCC and RNFLp thinning. Being SGA affects above all the RNFL, presenting a thinning that influences at a macular (mRNFL) and peripapillary level (pRNFL).

Certain perinatal adverse events produce an additional GCC and pRNFL thinning which is independent of GA and birth weight.

Premature infants have a different pRNFL pattern compared to full-term infants, which is influenced by GA, birth weight, and certain perinatal adverse events.

The GCC and pRNFL thickness variations produced by prematurity and certain perinatal adverse events make it essential to carry out a good anamnesis. This anamnesis should inquire about the history of prematurity, and about certain perinatal events such as shock, NEC, postnatal corticosteroid therapy or severe brain injury are essential for a correct interpretation of the OCT results.

HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS

HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS

1. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que comparó el grosor del CCG y de la CFNRp en niños prematuros, teniendo en cuenta el antecedente de pequeño para edad gestacional (PEG) además de la edad gestacional (EG) y el peso al nacer (PN). Contamos además con una muestra numerosa siendo la mayoría de los pacientes nacidos con menos de 32 semanas de EG.
2. Además, es el primer trabajo que aporta información sobre distintos eventos adversos perinatales que están en íntima relación con la prematuridad, analizando su impacto en el grosor del CCG y de la CFNRp independientemente de la EG y el PN.
3. También aporta información sobre los distintos patrones de la CFNRp (patrón ISNT) que encontramos en los niños pretérmino comparado con los niños a término.
4. Así mismo, este trabajo ofrece información sobre cómo el patrón ISNT se modifica en los niños prematuros en función de la EG, PN, ser PEG y otros eventos adversos perinatales.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

La prematuridad se define como el nacimiento antes de la semana 37 de edad gestacional. En los últimos años el número de partos pretérmino ha ido aumentando. En todo el mundo, se estima que en 1 año nacen unos 600.000 niños extremadamente prematuros, es decir, antes de la semana 28 de edad gestacional (EG). En los países desarrollados, la mayoría de estos niños sobreviven gracias a los avances en la obstetricia y en la neonatología y cada vez se consigue sacar adelante niños con edades gestacionales más bajas. Además, en los países en vías de desarrollo, la supervivencia de estos niños está también en aumento. Esto hace que la prematuridad sea a día de hoy una condición muy prevalente.

A pesar de la mayor supervivencia, estos niños requieren en muchos casos, sobre todo cuando presentan menor EG o PN, ingresos en unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN). En el periodo neonatal o perinatal pueden presentar algunas complicaciones como la enfermedad de membrana hialina, la displasia broncopulmonar, alteraciones cardiacas como el ductus persistente, enterocolitis necrotizante o infecciones que pueden llegar a sepsis entre otros. Esto hace que sea necesario utilizar ciertos soportes ventilatorios como el oxígeno, ventilación mecánica, etc., así como ciertos medicamentos como corticoides postnatales, drogas vasoactivas, antibióticos...

El cerebro es uno de los órganos que puede presentar mayores alteraciones, ya que continúa desarrollándose incluso después del momento del nacimiento; por ello, cuanto más prematuro nazca el niño, más probable es que haya complicaciones a nivel del SNC como hemorragias de la matriz germinal, hemorragias intraventriculares o ventriculomegalia entre otras.

No solo pueden presentar complicaciones a corto y medio plazo, sino que sabemos que estos niños a largo plazo pueden presentar alteraciones, como la parálisis cerebral. También son más frecuentes las alteraciones visuales y

auditivas, pueden tener problemas en el neurodesarrollo, dificultad en el aprendizaje, tienen mayor riesgo de padecer afecciones como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), así como algunas enfermedades crónicas como enfermedades cardíacas, hipertensión y diabetes cuando sean adultos.

A nivel oftalmológico en el periodo perinatal, está ampliamente estudiada la Retinopatía de la Prematuridad (ROP), que es una entidad específica de estos pacientes y para la que se realiza un cribado exhaustivo en los hospitales con UCIN.

Además de la ROP, ya en los años 80, se objetivaron diferencias al comparar los niños pretérmino y a término, se describió en la exploración de fondo de ojo a nivel macular la ausencia del reflejo foveolar en niños prematuros y así como alteraciones a nivel de la cabeza del nervio óptico. Está bien documentado un aumento de alteraciones visuales como errores refractivos, ambliopía, estrabismo, cataratas, glaucoma y desprendimiento de retina entre otros. Sin embargo, el efecto que el nacimiento antes de completar la gestación puede tener a nivel ocular requiere de mayor estudio y profundización del conocimiento que tenemos a día de hoy.

La tomografía de coherencia óptica (OCT), que es una técnica de imagen no invasiva, no dolorosa, rápida y bien tolerada. Utiliza luz de baja coherencia reflejada por los tejidos oculares para crear imágenes de alta resolución. En los últimos años su uso se ha generalizado en las consultas de oftalmología tanto en adultos como en niños, ya que permite la obtención de imágenes de calidad para el estudio de las distintas capas de la retina y del nervio óptico.

Gracias a esta técnica se ha podido estudiar la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y el complejo de células ganglionares (CCG); el estudio de estas dos estructuras es muy útil en enfermedades como el glaucoma y la neuritis óptica, además de tener aplicaciones en ciertas enfermedades sistémicas.

El CCG engloba la capa plexiforme interna (CPI), constituida por las dendritas de las células ganglionares, la capa de células ganglionares de la retina (CGR) constituida por el soma de la neurona y la capa de fibras nerviosas de la retina maculares (CFNRm), formada por los axones de estas mismas células. Estos axones formarán el nervio óptico denominándose CFNRp a los axones a este nivel.

Existen ya algunos estudios que analizan el efecto que la prematuridad puede tener en el CCG y en la CFNRp; sin embargo, estos trabajos arrojan resultados contradictorios entre ellos, lo que hace indispensable seguir ahondando en el conocimiento en este campo. Además, la mayoría de estos estudios se centran en las diferencias entre los niños nacidos a término (RNT) y los nacidos pretérmino (RNPT), y solo analizan de forma más detallada la EG. Como se ha comentado previamente, la prematuridad no puede entenderse sin otros muchos factores que la acompañan aparte de la EG. Es necesario conocer el efecto en el CCG y en la CFNRp que pueden producir el peso al nacer, el antecedente de ser PEG, el antecedente de ciertos eventos adversos perinatales o el uso de ciertos fármacos.

HIPÓTESIS

Las hipótesis de la presente tesis son:

1. Los niños con antecedente de prematuridad presentan una variación en el grosor del CCG medido mediante OCT comparado con los niños nacidos a término. Esta diferencia es más marcada a menor edad gestacional y menor peso al nacer.
2. Los eventos adversos perinatales, que indican gravedad sistémica en el niño prematuro, producen un aumento en la variación del grosor del CCG añadido al observado por la prematuridad.
3. Los niños con antecedente de prematuridad presentan una variación en el grosor de la CFNRp y de sus patrones medido mediante OCT comparado con los niños nacidos a término. Esta diferencia se relaciona con la edad gestacional y el peso al nacer.
4. Los eventos adversos perinatales que indican gravedad sistémica en el niño prematuro producen un aumento en la variación del grosor de la CFNRp y de sus patrones añadido al observado por la prematuridad.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las mejoras en la atención obstétrica y neonatal han llevado a una mayor supervivencia de recién nacidos pretérmino con edades gestacionales cada vez más bajas, incluso inferiores a las 24 semanas de edad EG en los países desarrollados(1,2). De hecho, en la última parte del siglo 20 se ha observado un aumento de los partos pretérmino a nivel mundial, incluyendo a Europa y EEUU(3,4). Se han propuesto varios factores que han podido contribuir a esta situación en los países desarrollados, destacando el aumento de la edad media a la que las mujeres son madres y el aumento del uso de técnicas de reproducción asistida entre otros(5,6).

En el estudio EPISEN, basado en los datos de SEN1500, se objetivó que ciertas medidas como el uso de corticoides antenatales, el ajuste individualizado del oxígeno ciñéndose a los rangos recomendados, el uso de la ventilación no invasiva, la nutrición parenteral precoz y enteral con leche materna, etc., han aumentado la supervivencia y reducido la morbilidad en el prematuro extremo(2).

A pesar de que la supervivencia de prematuros de 25 semanas es ya superior al 60% en los países más desarrollados, la supervivencia sin ningún daño neurológico grave es del 50% y sin ninguna morbilidad importante tan solo del 25-30%(2). Esto es debido a que muchos de los procesos del desarrollo se interrumpen cuando un embarazo no llega a término. Entre estos procesos se incluyen la diferenciación neuronal y la migración(7).

Sabiendo que los niños prematuros pueden presentar ciertas alteraciones en su desarrollo y tener características particulares, hace que sea primordial conocer estas peculiaridades y estudiar si puede tener repercusiones en su día a día.

1. Prematuridad

El parto prematuro se define por la OMS como el nacimiento antes de completar las 37 semanas de EG, considerándose prematuros extremos los nacidos con menos de 28 semanas de EG, muy prematuros a los nacidos de 28-32 semanas de EG y prematuros moderados a los nacidos de 32 a 34 semanas de EG y prematuros tardías a los nacidos de la 34-36 semanas de EG(8).

El ambiente ideal para el desarrollo del niño hasta la semana 37-40 de EG es el interior del útero materno. El nacimiento prematuro produce un cambio drástico del entorno en el que se produce el desarrollo de muchos órganos. Se producirá la privación de ciertas condiciones fundamentales y muy concretas como lo son la hipoxia fisiológica del útero y el aporte de hormonas, factores de crecimiento, y nutrientes maternos(9). El nuevo entorno puede perturbar el desarrollo óptimo y ser causa de una alteración estructural y funcional de múltiples órganos y sistemas durante un período crítico del desarrollo. Estas alteraciones pueden tener efectos adversos en la salud a lo largo de la vida de los niños nacidos prematuramente(10).

Esta situación puede producir alteraciones en muchos órganos, entre ellos, puede comprometer la correcta formación de las estructuras que conforman el ojo. Está bien documentado en la población nacida pretérmino el aumento de errores refractivos, ambliopía, estrabismo, cataratas, glaucoma (11–14) entre otros, así como la retinopatía de la prematuridad (ROP) que es una entidad específica de estos pacientes(15,16).

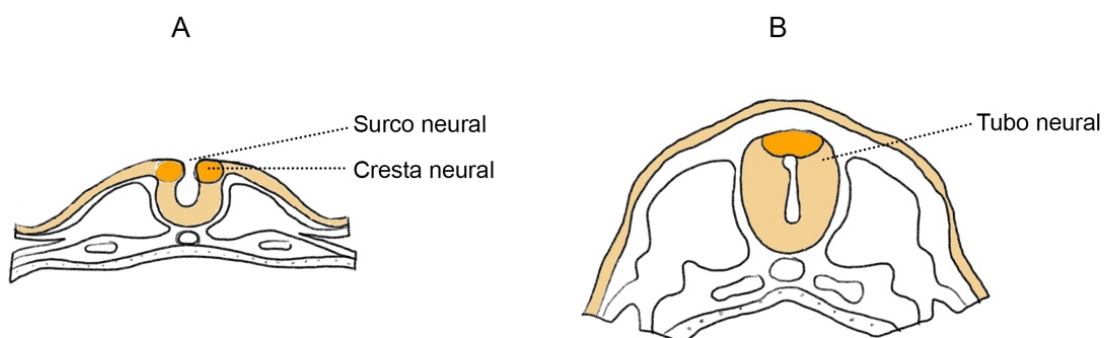
Otro órgano importante que puede ver comprometido su desarrollo es el sistema nervioso central (SNC)(17–20). La neurogénesis continúa en el tercer trimestre de gestación, por lo que la alteración prematura de este proceso podría contribuir a la aparición de alteraciones neurológicas en estos niños(17). Además del nacimiento prematuro en sí mismo, existen factores y eventos perinatales como la hipoglucemia, la sepsis, la enteritis necrotizante (NEC), la necesidad de ventilación o la displasia broncopulmonar, que junto

a otros indicadores de gravedad, son factores de riesgo para un correcto desarrollo del SNC en los niños prematuros y de bajo peso (18,21–24).

Además, existe una íntima relación entre el ojo y el SNC. Las células ganglionares de la retina (CGR) son la primera neurona del sistema visual, son el nexo de unión entre los fotorreceptores y el cerebro a través del nervio óptico(19).

1.1 Formación del SNC y efecto de la prematuridad

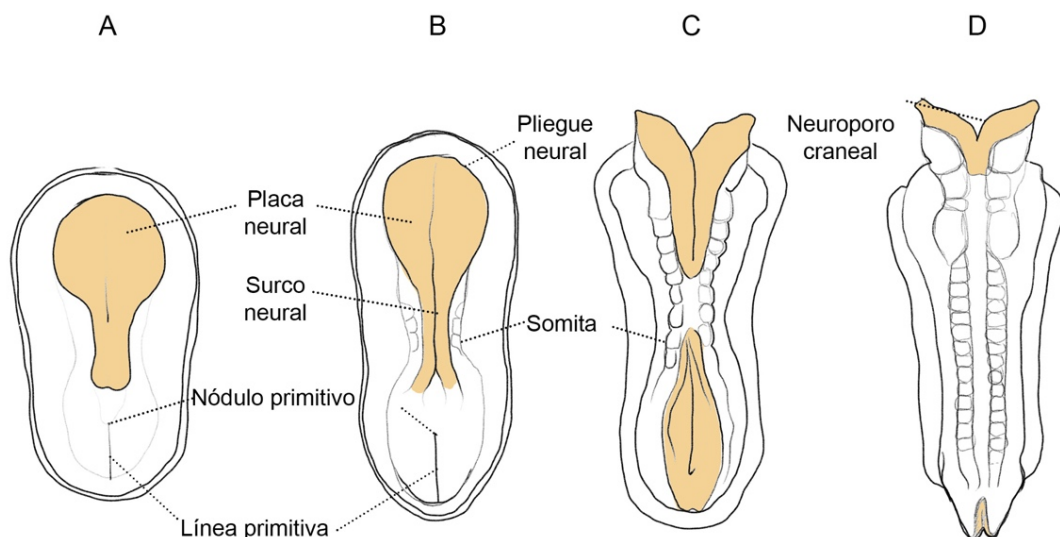
El cerebro comienza a desarrollarse en la tercera semana de gestación, en una fase conocida como gastrulación, en la que se establecen las tres capas germinativas (ectodermo, mesodermo y endodermo). Las células madre neurales se encuentran a lo largo de la línea media de la capa superior en una región llamada la placa neural, donde se originarán las crestas neurales, que al plegarse formarán tubo neural (Figura 1). El tubo neural se cierra en el día 30 de gestación(25–27). Justo antes del cierre del tubo neural, se forman tres vesículas que se convertirán en el prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo.



A. Las células de la cresta se forman en los extremos de los pliegues neurales. B. Cierre completo del tubo neural(28).

Figura 1 Formación del tubo neural

La parte anterior del tubo neural forma el neuroporo anterior, de donde surgirá el sistema ventricular (Figura 2). Las células madre neurales en proliferación están ubicadas en el revestimiento de esta región, denominada zona ventricular (ZV)(25,27). La proliferación neural comienza en la zona ventricular en el día 25 siendo su pico el mes 3-4 de gestación. Posteriormente se formará la zona subventricular (ZSV) que se expandirá hasta formar la eminencia ganglionar que es una estructura transitoria que alcanza su máximo en la semana 20-26 de gestación e involuciona en la semana 34-36. En esta región se encuentra la matriz germinal, que es un lecho de vasos inmaduros muy sensibles a los cambios en aporte sanguíneo y que se rompen fácilmente. Esta zona será de vital importancia en la formación de las hemorragias de la matriz germinal. Posteriormente se produce la migración neuronal que alcanza su punto máximo entre los 3 y los 5 meses de gestación e implica el movimiento de células principalmente de la ZV y ZSV a su ubicación final(25,29).



A. Placa neural en periodo presomita tardío, 18 días de gestación aproximadamente. B. Surco y pliegues neurales, 20 días de gestación aproximadamente. C. Inicio de cierre de tubo neural, 22 días de gestación aproximadamente. D. Formación de neuroporo craneal, 23 días de gestación aproximadamente(28).

Figura 2 Vista dorsal de embrión humano

Una vez completada la migración, la organización cortical continúa, primero con el desarrollo de los axones y dendritas, la formación de sinapsis, la apoptosis, y finalmente proliferación glial. El crecimiento de axones y dendritas ocurre durante el tercer trimestre del embarazo y continúa después del nacimiento, cuando también se producirán las sinapsis celulares(30). Posteriormente se produce la proliferación glial. Las células gliales radiales que se originan de la ZSV se diferencian en astrocitos y oligodendrocitos. La microglía, otro subtipo de células gliales, migra desde las zonas germinales hacia la sustancia blanca, alcanzando su punto máximo entre las 23 y 35 semanas de gestación. Esto es importante en la fisiopatología de la lesión de la sustancia blanca en el recién nacido prematuro (25,31).

La mielinización comienza por parte de los oligodendrocitos durante el segundo trimestre de embarazo y continúa hasta la edad adulta, aunque ocurre más rápidamente a partir de la segunda mitad de la gestación hasta el segundo año de vida (32,33).

Sus progenitores, los preoligodendrocitos, tienen su presencia máxima en la semana 23 a 32 de gestación. Esto hace que este periodo sea crítico para la génesis de lesión de la sustancia blanca en el recién nacido prematuro ya que el preoligodendrocito es más vulnerable al insulto hipóxico-isquémico y ha sido identificado como el blanco del daño en la sustancia blanca en RNPT.(29)

Teniendo presente que durante el tercer trimestre de gestación sobre todo de la semana 23 a la 35 se producen procesos tan importantes y delicados para la correcta formación del sistema nervioso resulta fácil entender que los niños en los que la gestación se interrumpe en estos momentos pueden presentar alteraciones a nivel cerebral.

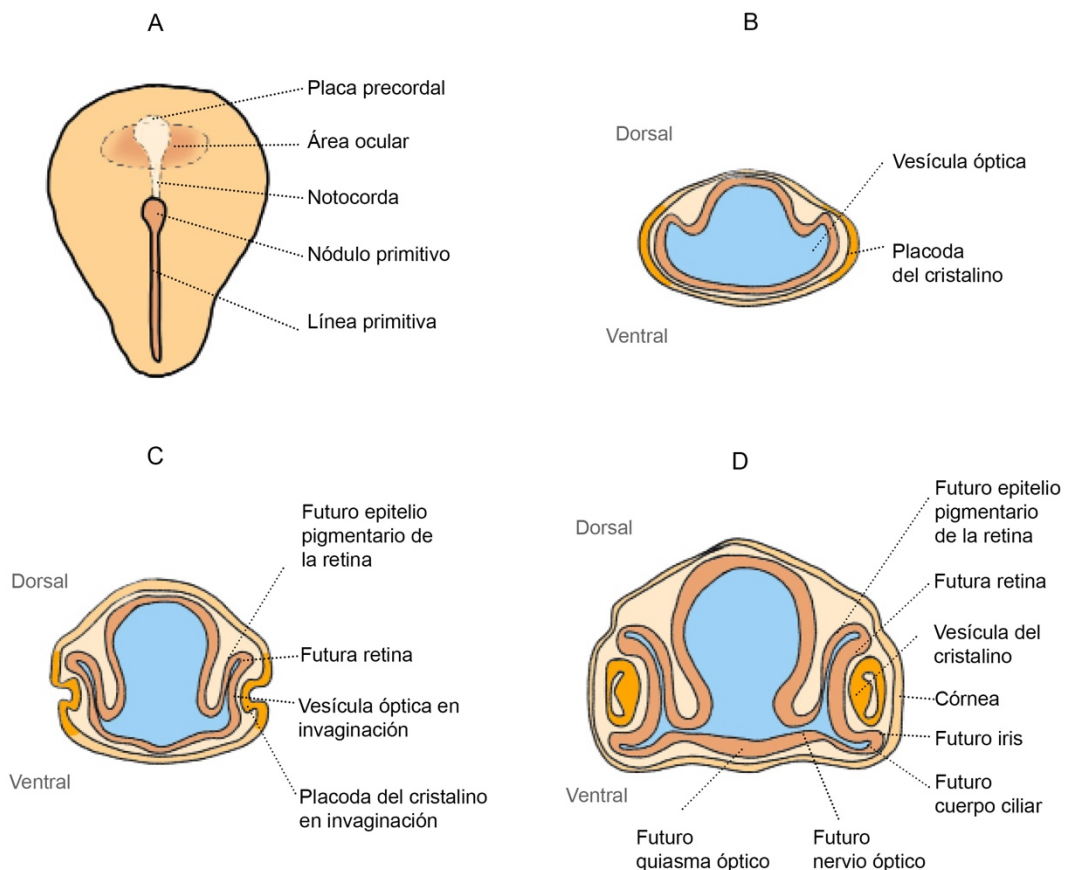
Las alteraciones del SNC se dan sobre todo en RNPT de menos de 32 semanas de EG y particularmente en menores de 28 semanas. Las lesiones que se han considerado más típicas en los niños prematuros son la hemorragia intraventricular de la matriz germinal (HIV-MG) y la leucomalacia periventricular (LPV). Afortunadamente la incidencia de HIV-MG grave es del 10-15% y solo del 5% de LPV grave; a pesar de ello, son muchos los niños

con alteraciones a nivel cognitivo, de la atención, del comportamiento, del lenguaje y de la función ejecutiva. (29)

Como comentamos previamente al ser la célula ganglionar la primera neurona del sistema visual y por ello ser parte del SNC, la interrupción de la gestación en estos momentos tan decisivos puede influir en estas células, así como se altera el desarrollo del SNC.

1.2 Formación del CCG y efecto de la prematuridad

Al igual que el SNC, durante la fase de gastrulación se inicia la formación del ojo, en la figura 3 se ilustra como inicialmente aparece una zona única ubicada centralmente en el prosencéfalo en desarrollo, el área ocular(34).



A y B. El campo ocular único se separa en dos para formar dos vesículas ópticas, una a cada lado. B. Se forma la placoda del cristalino, día 28 de gestación. C. Se produce la invaginación de la placoda del cristalino. D Fase de cúpula óptica, día 31-35 de gestación, se observa la futura córnea y futura retina (34).

Figura 3 Formación del ojo desde la fase de gastrulación tardía hasta la formación de la cúpula óptica

Cuando el tubo neural se cierra, se observarán dos fosas ópticas laterales que serán el primer esbozo de los ojos en desarrollo. De ellas se formarán las vesículas ópticas en el día 22 de gestación(28).

Esta vesícula óptica se invaginará formando la cúpula óptica que tiene doble pared. Estas dos capas en un principio están separadas por un espacio, el espacio intrarretinano, finalmente se yuxtapondrán (Figura 3). La capa externa de esa cúpula formará la capa pigmentaria de la retina. La capa interna formará la neuroretina; en esta capa interna, en las cuatro quintas partes posteriores las células que rodean el espacio intrerretinano se diferenciarán a los fotorreceptores. A continuación, encontramos la capa del manto que formará las células de Müller y las gliales y seis tipos de neuronas: CGR, células amacrinas, células horizontales, células bipolares y células fotorreceptoras sensibles a la luz (bastones y conos). En los seres humanos, la diferenciación retiniana comienza alrededor del día 47 de gestación. Las células ganglionares serán las primeras en diferenciarse (Figura 4). El axón de estas células se extenderá hacia el nervio óptico antes de desarrollar las dendritas. Las dendritas se formarán posteriormente al generarse unos procesos que se ramifican a diferentes profundidades formando la capa plexiforme interna (CPI)(35).

El CCG engloba la CPI, constituida por las dendritas de las células ganglionares, la CGR constituida por el soma de la neurona y la capa de fibras nerviosas de la retina maculares (CFNRm), formada por los axones de estas mismas células(36).

En mamíferos, la maduración anatómica y funcional que requieren las células ganglionares continúa hasta varias semanas después del nacimiento. La mayor parte del desarrollo altamente complejo de la retina, tanto anatómico como funcional, ocurre entre la semana 24 de gestación y los 3-4 meses de edad, cuando el nervio óptico completa su mielinización(35).

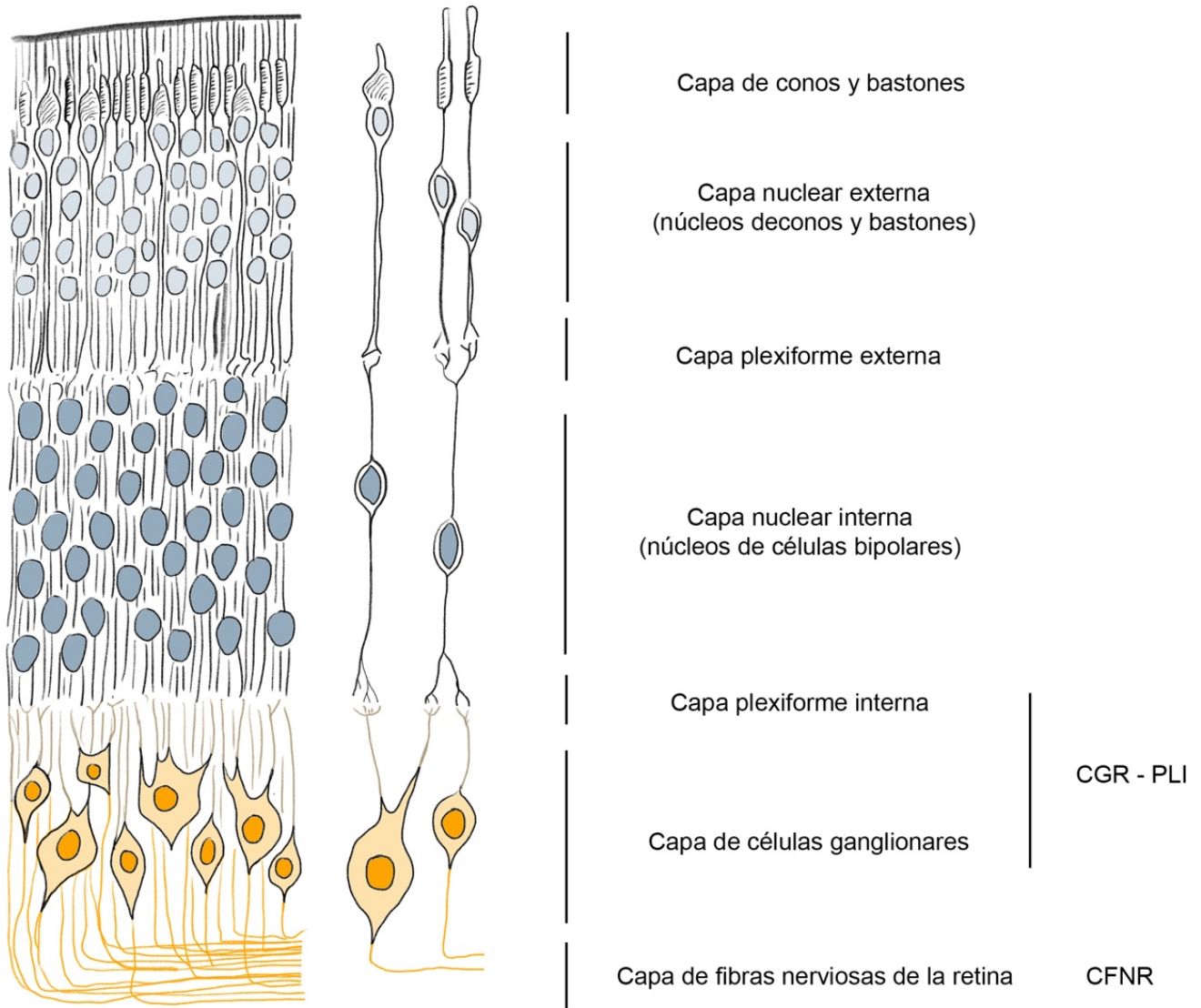


Figura 4 Capas de la retina en feto de 25 semanas de gestación, aproximadamente.

Por ello, un parto prematuro privará a estas células de la retina del entorno óptimo para el desarrollo que supone el cuerpo materno para el feto y puede acarrear alteraciones en el desarrollo de dichas células.

1.3 Formación del nervio óptico y efecto de la prematuridad

En cuanto al nervio óptico, aproximadamente a los días 47-48 de gestación, se forma el pedículo óptico como conexión entre el ojo y el diencéfalo. En su

superficie ventral presenta un surco, la fisura coroidea, por donde discurren los vasos hialoideos. En la semana 7, ese surco se cierra dejando un canal dentro del pedículo óptico(28). Los axones de las células ganglionares de la capa interna de la retina descienden hasta el pedículo óptico. Al principio, el pedículo óptico será una estructura estrecha que conecta la copa óptica con el diencefalo. Una vez que los axones alcanzan el pedículo óptico, crecen dentro de él formando el nervio óptico y conectan el ojo con los centros visuales del cerebro(37). En los seres humanos, a partir del séptimo mes de gestación, los axones del nervio óptico se mielinizan, un proceso que se extiende de forma retrógrada al ojo. Al nacimiento, el nervio óptico tiene un grosor de 3 mm, pero su tamaño aumentará durante 6 a 8 años después del nacimiento(34)

Uno de los pasos críticos en este proceso es la formación del disco óptico, la zona de unión entre el tallo óptico y la retina, ahí es donde las fibras visuales de las CGR pueden salir y por donde la arteria hialoidea entrará en la cámara ocular en desarrollo y finalmente formará la arteria central de la retina. El nervio óptico recoge todos los axones de las CGR y los conecta con los centros de procesamiento visual. Más de un millón de axones de CGR deben guiarse con precisión durante el desarrollo embrionario a través del nervio óptico hasta el cerebro(34).

En niños nacidos pretérmino, el desarrollo del nervio óptico no es completo, ya que incluso en la semana 40 se estima que solo en torno al 75% del crecimiento del nervio se ha completado(38). Se postula que el daño al nervio óptico en estos niños podría ocurrir prenatalmente y ser causado por factores responsables del parto prematuro, u ocurrir perinatal o posnatalmente por morbilidad asociada con la inmadurez. En la literatura se han descrito alteraciones en el nervio óptico, como hipoplasia, discos colobomatosos, drusas y disco óptico atróficos (39,40). Además las lesiones del SNC como la LPV han demostrado estar relacionadas con nervios hipoplásicos, excavaciones aumentadas y atrofia de nervio óptico(41,42). Estas excavaciones aumentadas podrían conllevar un menor número de axones, es decir, menor grosor de la CFNRp(43,44).

2. Tomografía de Coherencia Óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva y bien tolerada que utiliza luz de baja coherencia que es reflejada por los tejidos oculares para crear imágenes de alta resolución. Permite la obtención de imágenes in vivo de alta calidad que posibilita el estudio del nervio óptico y de las distintas capas de la retina.

Esta técnica fue descrita por primera vez en 1991 por Huang y col., quienes hablaron ya de la posibilidad de obtener imágenes transversales en sistemas biológicos utilizando la interferometría de baja coherencia para producir imágenes bidimensionales de la dispersión óptica de las microestructuras tisulares internas. La OCT tiene resoluciones espaciales longitudinales y laterales de unas pocas micras y puede detectar señales de incluso 10^{-10} de la óptica incidente. Ya en esta primera información sobre la OCT se obtuvieron imágenes oculares, en concreto del área peripapilar de la retina, además de haber estudiado las arterias coronarias(45).

2.1 OCT Topcon 3D-2000

La OCT Topcon 3D OCT-2000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón) permite el estudio de OCT y la fotografía en color del fondo de ojo. Incluye un algoritmo de segmentación automatizado, el Topcon Advances Boundary Segmentation (TABSTM), en su software FastMap™ (46,47). Gracias a ello se consigue la visualización de la membrana limitante interna (MLI), la capa de fibras nerviosas de la retina macular (CFNRm)/capa de células ganglionares (CG), capa plexiforme interna (CPI)/capa nuclear interna (CNI), la capa de los segmentos internos (SI) y externos (SE), el epitelio pigmentario (EPR) y la membrana de Bruch (MB).

Las especificaciones de la OCT Topcon 3D 2000 se detallan a continuación(46):

Fijación	Fijación externa o interna ajustable con matriz LCD
Diámetro pupilar mínimo	2.3 mm
Velocidad de escaneo	50.000/27.000 A-scans por segundo
Rango de escaneo	lateral 3-9 mm y vertical 3-9 mm
Profundidad de foco	2,3 mm
Resolución transversal	20 µm
Resolución en profundidad	5-6 µm
Fuente de luz	Diodo superluminiscente con longitud de onda de 840 nm y ancho de banda de 50 nm como fuente de luz

Tabla 1 Especificaciones de la OCT Topcon 3D 2000

2.2 Complejo de Células Ganglionares de la Retina

En los últimos años el complejo de células ganglionares de la retina ha sido ampliamente estudiado mediante OCT para analizar cómo se afecta en múltiples patologías como en el glaucoma y la neuritis óptica entre otras(48,49).

A nivel macular, en la imagen de OCT podemos distinguir 4 capas celulares y dos capas de interconexiones neuronales contenidas entre la MLI y la membrana limitante externa (MLE)(50). En la retina se distinguen líneas horizontales de distinta reflectividad, el grosor de las distintas capas es distinto al de los cortes histológicos ya que en ellos se tiñen los componentes estructurales y en la OCT se estudian las propiedades ópticas de las células(50). El grosor retiniano se mide entre la primera y última línea hiperreflectiva. La línea más interna que encontramos es la MLI(50). A continuación, encontraremos las capas que nos competen en este estudio; la siguiente capa de alta reflectividad es la de las fibras nerviosas de la retina (CFNR), formada por los axones de las células ganglionares. Esta capa aumenta su grosor a medida que se acerca a la papila(50). La siguiente capa, de reflectividad media se constituye por la capa de células ganglionares, que también crece en grosor entorno a la papila. En la mayoría de los OCT se

representan en conjunto la capa de células ganglionares y la plexiforme interna, ambas de reflectividad media; sin embargo, en la OCT 3D-2000 de Topcon (con la que está hecho este estudio) se proporcionan la medida del CCG, que es la suma del grosor de CG-CPI y de la CFNRm(50).

El estudio del complejo de células ganglionares mediante OCT es de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de múltiples patologías siendo usada ya en el día a día para la monitorización del glaucoma(51,52). Además se ha utilizado para detectar la toxicidad por el tratamiento con isotretinoína(53), alteraciones por compresión del quiasma(54) o por atrofia óptica(55) y también para el estudio de pacientes con migraña con aura(56). También se ha visto alteraciones en esta capa en la enfermedad de Parkinson(57), en la enfermedad de Alzheimer(58) o en la esclerosis múltiple(59) entre otras.

2.3 Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilares

La CFNRp se compone por los axones de las células ganglionares de la retina que se encuentran a nivel macular y que hemos descrito previamente. En la papila, la CFNRp sigue siendo la capa más superficial, supone la capa de mayor grosor, es hiperreflectante y está soportada por los astrocitos(50). La distribución de las fibras nerviosas estudiada mediante OCT sigue la regla ISNT, en la que la zona más gruesa es la inferior, seguida de la superior, luego la nasal y por último la temporal, que, según esta regla, es la zona más fina. De esta forma se pueden apreciar diferencias significativas del grosor entre los sectores superior e inferior respecto al meridiano horizontal, así como entre los sectores nasal temporal respecto al meridiano vertical(50).

Gracias a la SD-OCT se pueden obtener imágenes tridimensionales que permiten apreciar detalles de la papila óptica. La lámina cribosa que es una depresión tridimensional en el centro de la cabeza del nervio óptico desprovista de tejido neural, se observa al fondo de la excavación papilar como una región hiperreflectante. En las imágenes de alta definición se

distinguen puntos de baja reflectividad que se corresponden con los poros de la lámina cribosa(50).

En la OCT Topcon 3D 2000 existen dos maneras de captar la imagen de la papila para el análisis de la CFNRp:

- Disc 3D scan: obtiene la imagen de la papila y analiza el grosor de CFNRp, así como distintos parámetros anatómicos papilares.
- Disc circle scan (análisis utilizado en este trabajo): permite realizar el centrado en la papila de forma manual. Esta modalidad permite estudiar el grosor de CFNRp.

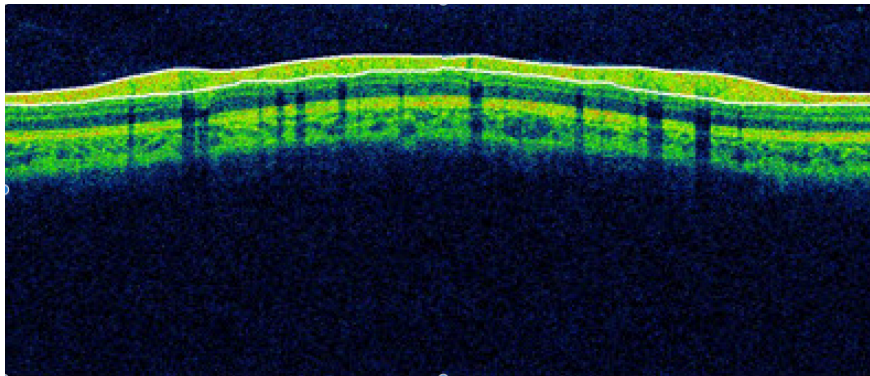


Figura 5 Captura del grosor de capa de fibras nerviosas peripapilares (CFNRp) con la OCT Topcon 3D 2000

Además de la imagen del grosor, la OCT Topcon 3D 2000 proporciona los grosores por cuadrantes y en 12 sectores.

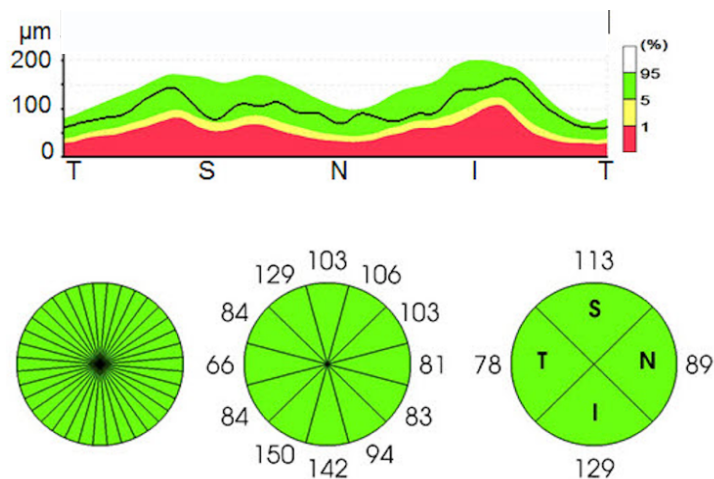


Figura 6 Captura del grosor de capa de fibras nerviosas peripapilares (CFNRp) por cuadrantes y en los 12 sectores con la OCT Topcon 3D 2000.

2.4 Aplicación de la OCT en oftalmología pediátrica

En los últimos años el uso de la OCT se ha incorporado en la práctica habitual de las consultas de oftalmología. El aumento del uso de este dispositivo ha generado un creciente interés en conocer si los parámetros que consideramos como normalidad en adultos son extrapolables a la población pediátrica. Numerosos autores han estudiado el rango de normalidad en niños para las distintas estructuras oculares en distintos dispositivos de OCT(60–63), y han concluido que los grosores de niños y adultos no son superponibles. De hecho, en un estudio realizado por nuestro grupo de investigación con niños españoles de 5 a 18 años con OCT Topcon 3D-2000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) para el análisis del CCG, se constató que, si esta OCT tuviese incluida una base de datos normativa para niños, se detectarían más casos de grosores anormalmente bajos del CCG(60).

Es necesario hacer estas bases normativas para niños para cada dispositivo porque sabemos que las medidas entre dispositivos de OCT no son intercambiables ya que utilizan distintos algoritmos de segmentación para analizar las distintas capas de la retina y también porque cada OCT analiza medidas de distintas superficies totales de la retina(60,64,65).

A pesar de que a día de hoy los dispositivos comercializados no integran bases normativas pediátricas, son múltiples las aplicaciones que se le dan a la OCT en población pediátrica. Su uso en bebés (cuando se utiliza la OCT portátil) y niños pequeños está mejorando el estudio de las anomalías estructurales que se encuentran en diferentes enfermedades con afectación oftalmológica.

Como complemento del examen de fondo de ojo y la electrorretinografía, la identificación de anomalías estructurales a nivel retiniano ayuda en el diagnóstico temprano de niños que presentan baja visión o nistagmo de origen desconocido. Ayuda en el diagnóstico de enfermedades retinianas como lo son la retinosis pigmentosa o la enfermedad de Stargardt(66). La SD-OCT portátil ha permitido el diagnóstico de retinosquiasis ligada al cromosoma X al detectarse sus características específicas a una edad tan temprana como los 7 meses(66).

En la ROP, las imágenes de OCT portátil maculares y periféricas han demostrado cambios estructurales difícilmente valorables en el examen clínico, como el edema macular cistoide o las membranas epirretinianas(66). Las imágenes de la retina periférica en la unión entre la retina vascular y avascular pueden capturar cambios neovasculares antes que el examen clínico entre otros hallazgos(66).

En la enfermedad de Coats, permite hacer seguimiento del exudado intra y subretiniano y del edema, así como de los nódulos fibróticos hiperreflectantes subfoveales y de la atrofia de la retina externa(67,68).

Es vital su uso en patología inflamatoria infantil permitiendo la visualización de edema macular, membranas epirretinianas, desprendimientos neurosensoriales y otras secuelas de la inflamación en el polo posterior(66,69). En niños se usa también para el diagnóstico del glaucoma juvenil y en el seguimiento del glaucoma congénito(70,71). También facilitar la medición de la fijación excéntrica en estrabismos como la microtropia (72).

Se ha visto su utilidad en el diagnóstico de esclerosis múltiple en población pediátrica, así como en la monitorización del curso de la enfermedad y para ayudar en la predicción del curso de la enfermedad en niños(73,74). Se utiliza también en otras patologías neurológicas como para distinguir entre papiledema y pseudopapiledema, en las neuritis ópticas, en neuropatías ópticas compresivas y en el estudio de tumores de la vía visual como el craneofaringioma o el adenoma pituitario entre otros(75).

Todo esto hace que a día de hoy no se pueda concebir la práctica clínica en oftalmología pediátrica sin el uso de la OCT, como ya ocurre en el día a día con pacientes adultos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Estudiar el grosor del CCG, medido mediante OCT en pacientes prematuros comparados con pacientes a término.
2. Analizar el efecto de la edad gestacional y del peso al nacer en el grosor del CCG en pacientes prematuros.
3. Evaluar la asociación entre los eventos adversos perinatales y el grosor del CCG en pacientes prematuros.
4. Estudiar el grosor de la CFNRp y sus patrones, medida mediante OCT en pacientes prematuros comparado con pacientes a término.
5. Analizar el efecto de la edad gestacional y del peso al nacer en el grosor de la CFNRp y sus patrones en pacientes prematuros.
6. Evaluar la asociación entre los eventos adversos perinatales y el grosor de la CFNRp y sus patrones en pacientes prematuros.

SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS

SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio y selección de la muestra

1.1 Diseño del estudio

Estudio transversal con recogida retrospectiva de los datos en el que se analizó la relación del grosor del CCG y de la CFNRp medido mediante OCT en niños con antecedentes de prematuridad incluidos en el programa de seguimiento del niño prematuro del Hospital Universitario 12 de Octubre.

1.2 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 la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre (i+12). Ver anexo 1.

1.3 Selección de la muestra

El estudio se realizó en 2 grupos de niños, un grupo a término con 48 pacientes y un grupo pretérmino con 104 pacientes. Todos los pacientes tenían de 4 a 8 años en el momento de la exploración oftalmológica.

Los pacientes a término fueron reclutados del Hospital Universitario 12 de Octubre y de uno de sus centros de atención primaria, el Centro de Atención Primaria de Alendrales. Todos ellos fueron niños sanos nacidos con más de 37 semanas de edad gestacional y sin antecedentes de alteraciones oftalmológicas o neurológicas previas. Este grupo de niños forma parte de un estudio de Muñoz y col.(60), perteneciente a nuestro equipo de trabajo, y que desarrolló de una base normativa del CCG y de la CFNRp en niños sanos para la OCT Topcon 3D 2000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón). En este los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Enfermedades sistémicas conocidas (metabólicas, mitocondriales, neurológicas, síndromes, retraso madurativo, etc.)
- Mejor agudeza visual corregida (MAVC) menor que 0,8

- Diferencia de MAVC entre ambos ojos de más de 1 línea
- Alteraciones de la motilidad ocular o estrabismo
- Ausencia de estereopsis con el test TNO
- Alteraciones en el fondo de ojo
- Enfermedades oculares que puedan producir daño estructural, tales como: opacidad de medios, inflamación, aumento de la presión intraocular, etc.
- Cirugías oftalmológicas previas
- Alteraciones orbitarias
- Equivalente esférico > +5,5D
- Astigmatismo > 3D
- Antecedentes familiares (primer grado) de enfermedades retinianas o neurooftalmológicas.
- Incapacidad de colaborar para realizar las exploraciones
- Mala calidad de la prueba (menor de 40)

El grupo pretérmino se obtuvo del programa de seguimiento oftalmológico de niños prematuros del Hospital Universitario 12 de Octubre. Todos los niños prematuros nacieron entre enero de 2008 y junio de 2011.

1.3.1. Criterios de inclusión del grupo de niños prematuros

- Formar parte del programa de seguimiento oftalmológico de niños prematuros del Hospital Universitario 12 de Octubre. Los criterios de inclusión para este programa son edad gestacional menor de 32 semanas o peso al nacer menor de 1500 g.
- Edad en el momento del estudio entre 4 y 8 años.

1.3.2. Criterios de exclusión del grupo de niños prematuros

- Pacientes con antecedentes de enfermedades oftalmológicas que pudieran causar daño estructural intraocular a excepción de la ROP. Los

niños que presentaron ROP se revisaron hasta que se alcanzó la vascularización completa de la retina periférica. En el caso de necesitar tratamiento se realizó una fotocoagulación de la retina periférica isquémica con láser diodo.

- El estrabismo fue considerado un criterio de exclusión, ya que los pacientes con ambliopía pueden tener una alteración del grosor del CCG y de la CFNRp, y el estrabismo es una de las causas más frecuentes de ambliopía (76–81). Aunque a día de hoy no se ha podido determinar si este adelgazamiento es la causa del estrabismo o al revés, para evitar un sesgo de causalidad inversa se decidió excluir a estos pacientes del estudio.
- También excluimos a los pacientes que no pudieron cooperar en la realización de las pruebas y a los pacientes con resultados de prueba de mala calidad (calidad de menos de 40, con parpadeo, movimientos o desalineación según la escala que ofrece el dispositivo de OCT).

2. Protocolo exploratorio

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo que incluyó mejor agudeza visual corregida (MAVC) medida en escala decimal, refracción con cicloplejia con 3 gotas de ciclopentolato al 1% cada 10 minutos 3 veces, examen de la motilidad ocular intrínseca y extrínseca, examen del segmento anterior con la lámpara de hendidura y examen del fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta. Finalmente, se realizó una OCT del CCG y de la CFNRp en midriasis en cada ojo con la OCT Topcon 3D 2000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón):

- Para el estudio del CCG se utilizó el protocolo macular 3D scan (V). Los datos obtenidos se desglosan en área superior, inferior y total de la CG-CPI y de la CFNRm. La suma de ambos valores para cada área constituye el grosor del CCG. El área explorada son 7 mm² centrado en la fóvea, siendo la densidad de escáneres de 512 (vertical) x 128 (horizontal)(46).

- Para el estudio de la CFNRp se utilizó el protocolo disc circle scan. Los datos obtenidos se desglosan en grosor global (promedio), cuadrantes superior, inferior, nasal y temporal y en 12 sectores correspondientes a las 12 horas del nervio óptico. El área explorada son 3,4 mm de diámetro, con un total de 1024 A scans(46).

Ethnicity : Caucasian
 Gender : Male
 DOB : 31/12/2010 Age : 5

Technician :
 Fixation : OD(R) Macula
 Scan : 3D(V)(7.0 x 7.0mm - 512 x 128)

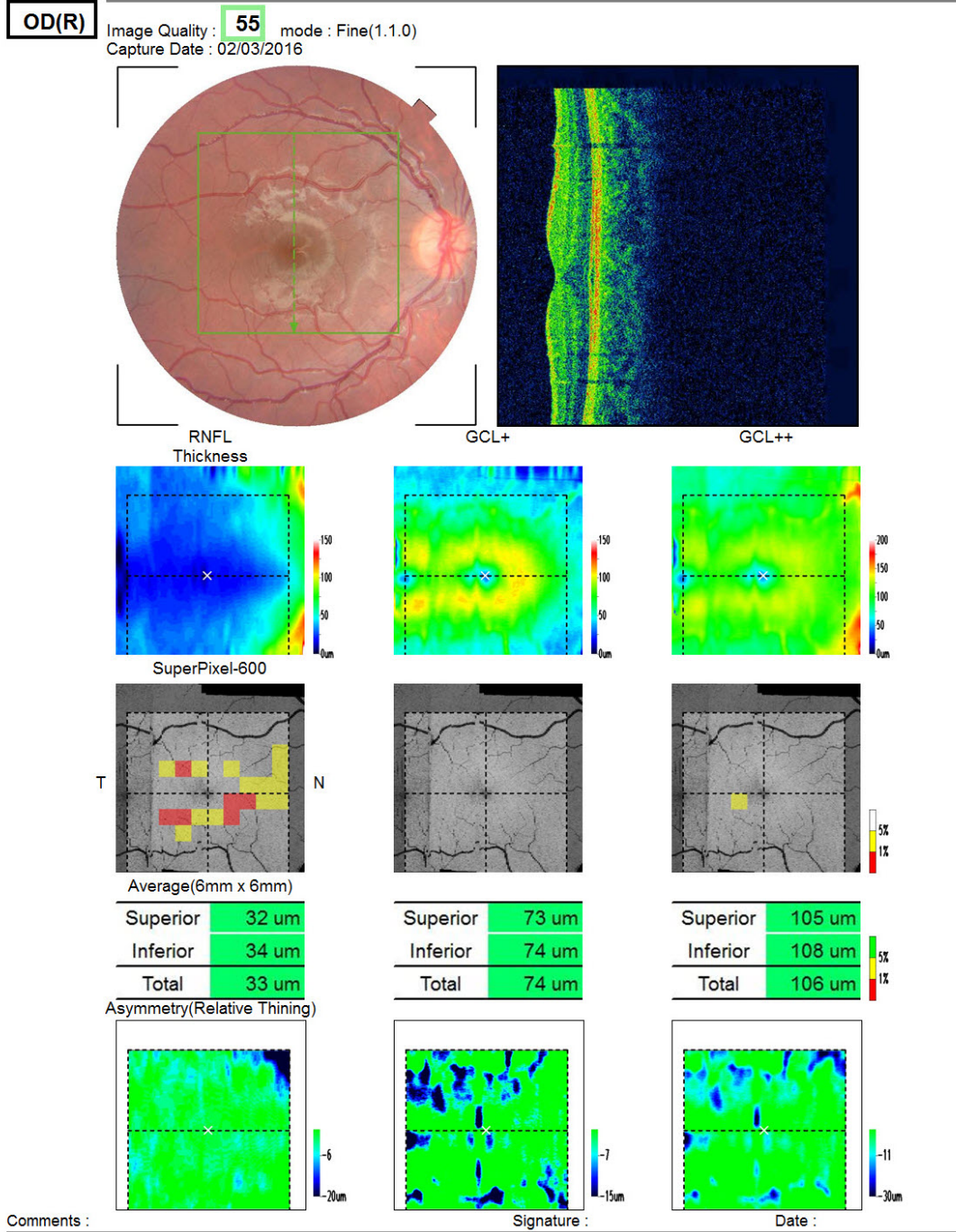


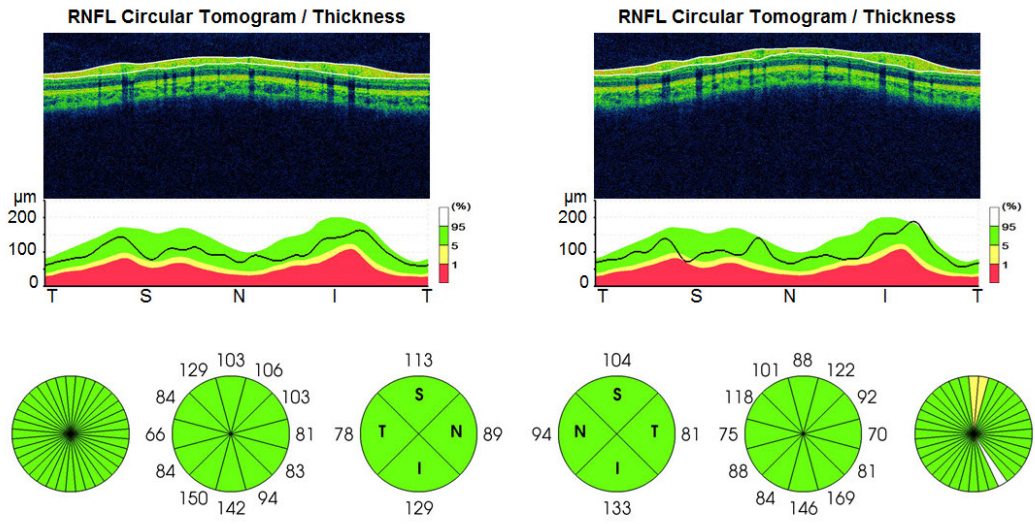
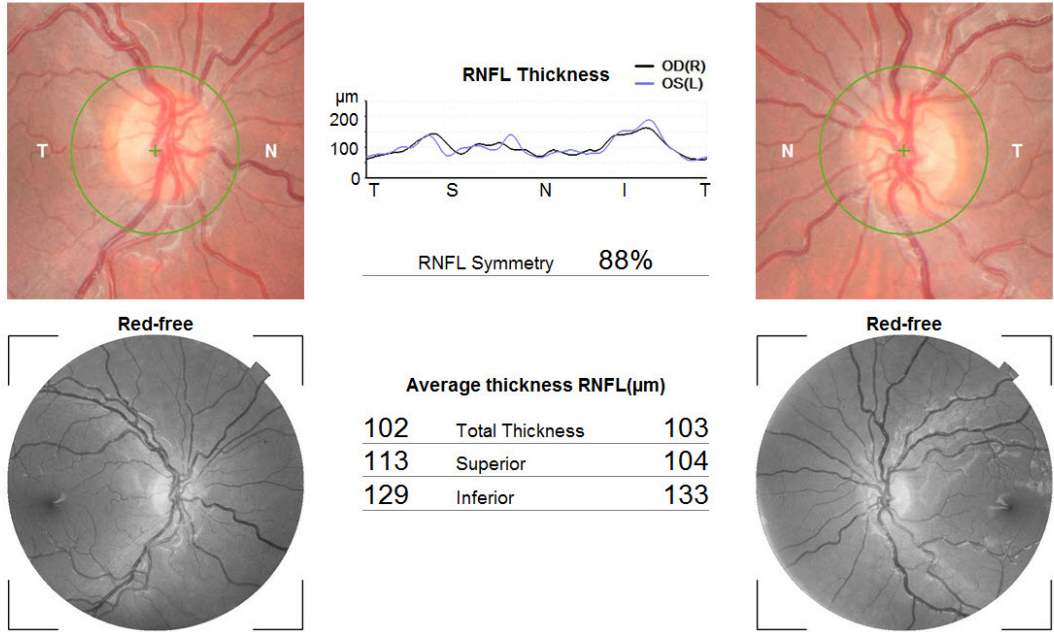
Figura 7 Ejemplo de informe para el grosor del complejo de células ganglionares del ojo derecho con la modalidad "macular 3D scan (V)" con la OCT Topcon 3D 2000.

Ethnicity : Caucasian
 Gender : Male
 DOB : 31/12/2010 Age : 5

Technician :
 Fixation : OD(R) Disc / OS(L) Disc
 Scan : Circle(Dia.3.4mm - 1024)

OD(R) Image Quality : **57** mode : Fine(1.1.0) Capture Date : 02/03/2016

mode : Fine(1.1.0) Image Quality : **55** **OS(L)** Capture Date : 02/03/2016



Comments : _____ Signature : _____ Date : _____

Figura 8 Ejemplo de informe para el grosor de capa de fibras nerviosas peripapilares con la modalidad "disc circle scan" con la OCT Topcon 3D 2000.

Los datos clínicos de los participantes se obtuvieron de las historias clínicas. Los datos recopilados fueron las características en el momento del nacimiento y/o hasta el alta del servicio de Neonatología; incluyeron:

- Sexo
- Origen
- Nacimiento múltiple
- Edad gestacional
- Peso al nacer
- Ser pequeño para la edad gestacional (PEG), definido como peso al nacer por debajo del percentil 10
- Eventos adversos perinatales
 - Sepsis confirmada por cultivo
 - Shock que requiriera el uso de fármacos vasoactivos
 - Enterocolitis necrotizante grave (NEC)
 - Cirugía neonatal
 - Retinopatía de la prematuridad (ROP)
 - Displasia broncopulmonar (DBP)
 - Necesidad de oxígeno domiciliario
 - Administración de corticosteroides posnatales
 - Hallazgos en los exámenes de ultrasonido cerebral (USC). Según el protocolo estas imágenes se obtienen a las 24 horas del nacimiento, a la semana y al mes, con análisis añadidos si existiera indicación por el Neonatólogo. Las imágenes de USC 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])

- Lesión cerebral grave (hemorragia intraventricular grado 3 [HIV3], lesión del parénquima grado 3 o 4, y/o ventriculomegalia grado 3 [VM3])

3. Análisis estadístico

Tanto en el estudio de CCG como en el de CFNRp se realizó un primer análisis comparando el grupo a término con el grupo pretérmino y posteriormente se analizó el grupo pretérmino estudiando los distintos subgrupos por EG, peso al nacer y los eventos adversos perinatales.

Las medidas de los grosores se analizaron como variables continuas y se expresaron como media y desviación estándar (DE). La normalidad de la distribución se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se expresaron como proporciones. Para poder evaluar la dependencia de las medidas de ambos ojos en un mismo paciente, utilizamos modelos lineales de efectos mixtos con el paciente como nivel y siendo el ojo la unidad de análisis(82,83).

A la hora de estudiar el efecto de la lesión cerebral en el grosor de la CFNRp, se comparó el grado máximo de lesión cerebral (lesión cerebral grave) con el resto de estadios.

Para estudiar la variable EG y peso al nacer en el análisis univariante se utilizaron variables Dummy para hacer agrupaciones de 2-3 semanas de EG y de 250 g de peso.

Para valorar la variación del grosor del CCG y de la CFNRp por edad gestacional, se ajustó el análisis por sexo, edad en el momento del examen, equivalente esférico y ser PEG. Todas estas variables se usaron también como ajuste al hacer el análisis multivariante para estudiar el efecto de los eventos adversos perinatales en modelos lineales de efectos mixtos.

Se ajustó por haber sido PEG y no por peso al nacer ya que la EG y el peso al nacer están correlacionadas. Esto hace que al estudiar ambas simultáneamente no se obtenga una mejora en la predicción del modelo multivariante. Utilizando PEG usamos un percentil de peso para los niños de una EG determinada. De esta manera hacemos que las variables no estén correlacionadas y así sí aporta una mejora en el modelo de predicción.

Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics para Windows versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

4. Financiación

Esta tesis ha sido realizada con la financiación del Instituto Nacional de Salud Carlos III (subvención 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 intervinieron en el diseño del estudio, ni en la recopilación de los datos, ni en la decisión de publicar los artículos relacionados con este trabajo o la preparación de dichos artículos o el presente manuscrito.

RESULTADOS

RESULTADOS

CAPITULO 1: PREMATURIDAD Y COMPLEJO DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA

1.1 Características de la muestra

La muestra del estudio del CCG se compone de dos grupos; el grupo de niños nacidos a término y el grupo de niños nacidos pretérmino.

El grupo de niños nacidos a término, como se comentó anteriormente, se obtuvo de la muestra de Muñoz y col. (60) Este grupo se emparejó por edad con la muestra de niños prematuros; obteniéndose una muestra final de 49 niños nacidos a término.

En el grupo de prematuros, se identificaron inicialmente 172 niños a los que, dentro del protocolo de seguimiento del niño prematuro del Hospital Universitario 12 de Octubre, se les realizó una OCT entre los 4 y los 8 años. De los 172 niños se tuvieron que descartar 30 por no poder obtener una prueba de OCT con suficiente calidad de imagen, 15 fueron descartados por estrabismo y 26 por no disponer de datos neonatales (ya que nacieron en otro hospital). La muestra final está formada por 101 niños nacidos pretérmino.

En la tabla 2 observamos la distribución de los datos descriptivos del grupo a término y pretérmino y, dentro del grupo pretérmino, en subgrupos de 2 semanas de EG. En el grupo de prematuros, 33 de los 101 niños (32,7%) tenían una EG menor de 28 semanas y 59 (58,4%) tenían una EG de 28-32 semanas. Los grupos de término y prematuros fueron homogéneos para género y origen.

En la tabla 3 se detalla la distribución de los distintos eventos perinatales analizados en el estudio del CCG en el grupo pretérmino global y en los subgrupos de EG.

	Grupo pretérmino (Edad gestacional semanas, s)										Grupo pretérmino	Grupo a término	
	24-25 s		26-27 s		28-30 s		31-32 s		33-34 s		24-34 s	37-42 s	
	N=13	p	N=20	p	N=39	p	N=20	p	N=9	p	N=101	N=49	p
Características al nacimiento													
Edad gestacional,semanas Media (DE)	24.6 (0.5)	0.001	26.5 (0.5)	0.001	29 (0.8)	0.001	31.2 (0.4)	0.001	33.5 (0.5)	0.001	28.8 (2.6)	39.4 (1.3)	0.001
Peso al nacer, gramos Media (DE)	710 (115)	0.001	941 (190)	0.06	1240 (298)	0.4	1541 (335)	0.5	1148 (259)	0.2	1164 (369)	3206 (389)	0.001
Pequeño para edad gestacional (n)	0	0.001	1	0.001	4	0.001	7	0.08	9	0.02	9	0	0.001
Género: H/M	5/8	0.001	10/10	0.001	22/17	0.001	10/10	0.001	1/8	0.001	48/53	28/21	0.3
Origen: Europeo/no europeo	10/3	0.8	17/3	0.5	30/9	0.7	14/6	0.3	9/0	0.4	80/21	43/6	0.2

Los valores de p en la columna de la derecha corresponden a las comparaciones entre los grupos de prematuros y nacidos a término. Los valores de p en el grupo pretérmino corresponden a las comparaciones entre los subgrupos pretérmino 24-25 semanas y 33-34 semanas, y los demás subgrupos. H= Hombre, M= mujer, DE= desviación estándar.

Tabla 2 Característica al nacimiento de la muestra de estudio del Complejo de Células Ganglionares de la retina.

	Grupo pretérmino (Edad gestacional semanas, s)										Grupo pretérmino
	24-25 s		26-27 s		28-30 s		31-32 s		33-34 s		24-34 s
	N=13	p	N=20	p	N=39	p	N=20	p	N=9	p	N=101
Retinopatía de la prematuridad no/1/2/3 (ojos/ojos/ojos/ojos)	9/9/6/2	0.001	24/10/6/0	0.001	73/5/0/0	0.001	40/0/0/0	0.001	18/0/0/0	0.8	164/24/12/2
Retinopatía de la prematuridad tratada (ojos)	2	0.8	2	0.7	0	0.7	0	0.9	0	0.9	4
Lesión cerebral en ecografía normal/leve/moderada/grave (n/n/n/n)	5/6/1/1	0.9	5/7/3/5	0.007	15/19/3/2	0.3	14/5/0/1	0.2	7/2/0/0	0.4	46/39/7/9
Sepsis (n)	4	0.2	5	0.4	9	0.4	1	0.1	0	0.4	19
Cirugía neonatal (n)	5	0.3	8	0.2	7	0.001	0	0.001	0	0.001	20
Enterocolitis necrotizante (n)	0	0.8	2	0.04	1	0.8	0	0.7	0	0.8	3
Displasia broncopulmonar (n)	6	0.001	3	0.5	1	0.03	1	0.3	0	0.6	11
Shock (n)	0	0.7	4	0.001	0	0.2	1	0.9	0	0.8	5
Corticoides postnatales (n)	3	0.005	1	0.8	2	0.8	0	0.5	0	0.7	6

Los valores de p en la columna de la derecha corresponden a las comparaciones entre los grupos de prematuros y nacidos a término. Los valores de p en el grupo pretérmino corresponden a las comparaciones entre los subgrupos pretérmino 24-25 semanas y 33-34 semanas, y los demás subgrupos

Tabla 3 Distribución de los eventos adversos perinatales en el grupo de niños pretérmino al estudiar el Complejo de Células Ganglionares de la retina

1.2 Mejor Agudeza Visual Corregida y equivalente esférico

En el grupo a término la MAVC media (DE) fue de 1,1 (0,1) en ambos ojos y en el grupo pretérmino fue de 0,9 (0,1) en ambos ojos, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

Los valores de la MAVC y del equivalente esférico (EE) se muestran en la tabla 4, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo a término y el pretérmino.

En el grupo de pretérmino no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las agudezas visuales ni entre el EE al estudiar a los niños pretérmino agrupados cada 2 semanas de EG. Los datos de cada subgrupo por ojos se encuentran en la tabla 4.

No se encontró ninguna MAVC por debajo de 0,7, ni diferencias de más de una línea en ninguno de estos pacientes. Solo 3 niños presentaron MAVC de 0,7; dos de ellos solo en un ojo y uno en ambos ojos. Los tres eran menores de 7 años.

No se encontró correlación entre la MAVC y GCR-CPI total ni con el grosor total de la CFNRm en el grupo de prematuros ($r = 0,02$, $p = 0,8$ y $r = 0,1$, $p = 0,1$ respectivamente). En el grupo a término, encontramos una correlación positiva débil entre la MAVC y el grosor de GCR-CPI ($r = 0.3$, $p = 0.002$). No existió correlación entre el grosor de mRNFL y MAVC ($r = 0.2$, $p = 0.1$).

		Grupo pretérmino (Edad gestacional semanas, s)										Grupo pretérmino	Grupo a término	
		24-25 s		26-27 s		28-30 s		31-32 s		33-34 s		24-34 s	37-42 s	
		N=13	p	N=20	p	N=39	p	N=20	p	N=9	p	N=101	N=49	p
Edad cronológica, años Media (DE)		5.6 (0.5)	0.9	5.5 (0.8)	0.9	5.5 (0.6)	0.9	5.7 (0.9)	1	5.4 (0.5)	0.9	5.6 (0.7)	6.9 (1.2)	0.4
Agudeza visual Media (DE) Rango	Ojo derecho	0.9 (0.1) 0.7 to 1.0	0.9	0.9 (0.1) 0.8 to 1.0	0.9	0.9 (0.1) 0.7 to 1.2	0.9	0.9 (0.1) 0.7 to 1.0	0.9	0.9 (0.1) 0.8 to 1.0	0.9	0.9 (0.1) 0.7 to 1.2	1.1 (0.1) 1 to 1.2	0.3
	Ojo izquierdo	0.9 (0.1) 0.8 to 1.2	1	0.9 (0.1) 0.8 to 1.0	0.9	0.9 (0.1) 0.7 to 1.2	0.9	0.9 (0.1) 0.8 to 1.2	0.9	0.9 (0.1) 0.8 to 1.0	0.9	0.9 (0.1) 0.7 to 1.2	1.1 (0.1) 0.9 to 1.2	0.3
Equivalente esférico, dioptrías Media (DE) Rango	Ojo derecho	+2.2 (1.8) +0.8 to +6.6	0.9	+1.4 (1.2) -0.8 to +3.6	0.9	+1.4 (1.7) -4.4 to +5.4	0.9	+1.7 (1.7) -0.8 to +6.8	0.9	+1.4 (1.1) +0.4 to +3.6	0.9	+1.6 (1.6) -4.4 to +6.8	+1.3 (1.3) -2.3 to +4.1	0.9
	Ojo izquierdo	+2.1 (1.7) +0.1 to +5.8	0.9	+1.7 (1.2) -0.3 to +4.3	0.9	+1.6 (2.1) -6.1 to +8.13	0.9	+1.7 (1.6) -0.6 to +6.3	0.9	+1.3 (0.1) +0.5 to +3.1	0.9	+1.7 (1.7) -6.1 to +8.1	+1.4 (1.4) -2.1 to +4.9	0.9

Los valores de p en la columna de la derecha corresponden a las comparaciones entre los grupos de prematuros y nacidos a término. Los valores de p en el grupo pretérmino corresponden a las comparaciones entre los subgrupos pretérmino 24-25 semanas y 33-34 semanas, y los demás subgrupos

Tabla 4 Mejor Agudeza Visual Corregida, equivalente esférico y edad cronológica en el momento del estudio del complejo de células ganglionares de la retina

1.3 Grosor del CCG y prematuridad

1.3.1 *Análisis univariante*

El grosor superior, inferior y total de la CFNRm fue menor en niños prematuros al compararlo con los niños a término ($p < 0,001$).

El grosor de la GCR-CPI superior, inferior y total también fue menos en el grupo pretérmino comparado con el grupo a término ($p < 0,001$). (Tabla 5)

No hubo diferencia de grosores de la CFNRm ni de la GCR-CPI en función del sexo, origen ni en función de si el embarazo fue único o múltiple en el grupo pretérmino.

1.3.1.1 Edad gestacional

En el grupo pretérmino los análisis no ajustados mostraron una disminución en la GCR-CPI superior y total ($p < 0,001$) cuanto menor la EG. (Tabla 6)

Los niños con una edad gestacional de menos de 28 semanas presentaron CFNRm inferior, GCR-CPI superior y GCR-CPI total (media 31,8 [DE 5,5], 69,9 [6,8] y 70,2 [6,3], respectivamente) más delgada que los niños con una edad gestacional de 28 semanas o más (media 33,7 [DE 6,1], 72,7 [4,6] y 72,5 [4,4], respectivamente). Esta diferencia de grosores fue estadísticamente significativa.

		n	Grosor capa de células ganglionares-plexiforme interna(µm)						Grosor capa de fibras nerviosas de la retina macular (µm)					
			superior		inferior		total		superior		inferior		total	
			Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
Edad gestacional	Grupo a término	49	74.7 (4.8)	<0.001	74.1 (4.6)	0.001	74.4 (4.6)	<0.001	33.4 (3.3)	0.001	36.5 (4.6)	<0.001	34.9 (3.7)	<0.001
	Grupo pretérmino	101	71.5 (5.8)		71.1 (7.7)		71.5 (5.4)		31.3 (5.4)		32.9 (5.8)		32.5 (5.5)	
Grupo pretérmino		101												
Sexo	Hombre	48	72.3 (6.2)	0.6	72.0 (8.1)	0.6	72.5 (5.5)	0.3	31.9 (5.6)	0.6	33.9 (6.1)	0.7	33.0 (5.2)	0.9
	Mujer	53	72.7 (5.1)		72.2 (5.8)		72.4 (5.2)		32.1 (4.3)		34.3 (5.3)		33.6 (5.0)	
Origen	Europeo	80	71.5 (6.2)	0.3	71.2 (8.6)	0.4	71.7 (5.8)	0.6	31.6 (5.8)	0.1	33.1 (6.3)	0.3	32.8 (5.8)	0.3
	No europeo	21	71.2 (8.6)		70.8 (3.7)		71.0 (3.4)		30.1 (3.7)		32.0 (4.0)		31.7 (4.1)	
Tipo de embarazo	Simple	72	71.1 (5.8)	0.1	70.5 (8.2)	0.07	71.1 (5.5)	0.07	30.8 (4.7)	0.06	32.4 (5.3)	0.05	32.2 (4.9)	0.1
	Múltiple	29	72.4 (5.7)		72.7 (6.5)		72.6 (5.0)		32.7 (6.7)		34.2 (7.1)		33.5 (6.6)	

Los valores de p hacen referencia al estudio de diferencia de medias.

Tabla 5 Grosor de la CFNRm y GCL-IPL en el grupo a término y en el grupo pretérmino

Al estudiar el grupo de prematuros por semanas de EG observamos cómo aumenta el grosor GCR-CPI a medida que aumenta la EG. La figura 9 muestra esta tendencia ascendente en la GCR-CPI total media frente a la EG.

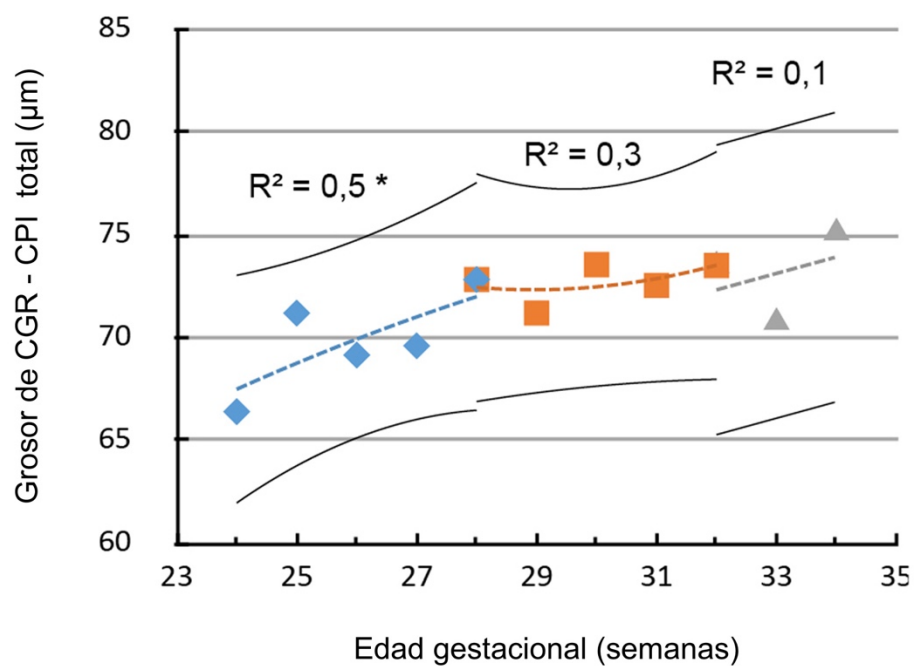


Figura 9 Grosor de GCR-PLI en función de edad gestacional

Al analizar la CFNRm observamos en la figura 10 como también se produce un aumento del grosor a medida que aumenta la EG hasta la semana 32 de EG. En los niños de 33-34 semanas (n=9), observamos como el grosor total medio en vez de seguir aumentando, disminuye. Cabe destacar que estos 9 niños fueron PEG.

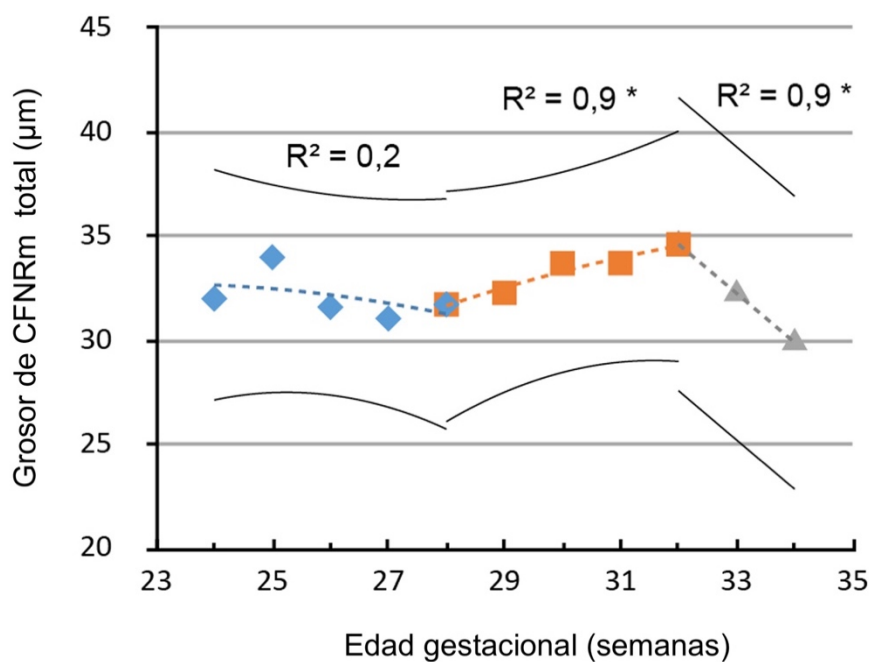


Figura 10 Grosor de GCR-PLI en función de la edad gestacional

		n	Grosor capa de células ganglionares-plexiforme interna(µm)						Grosor capa de fibras nerviosas de la retina macular (µm)					
			superior		inferior		total		superior		inferior		total	
			Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media(DE)	p	Media(DE)	p	Media(DE)	p
Edad gestacional, semanas	24-25	13	69.4 (5.9)	<0.001	69.4 (7.3)	0.08	69.4(6.4)	<0.001	31.1 (3.9)	0.15	32.8 (3.8)	0.07	33.23 (4.4)	0.7
	26-27	20	68.8 (7.9)		69.5 (8.2)		69.4(6.8)		29.7 (4.6)		31 (5.7)		31.3 (5.7)	
	28-30	39	72.2 (4.7)		72.5 (4.9)		72.4 (4.3)		31.6 (7.1)		32.8 (6.5)		32.6 (6.1)	
	31-32	20	72.85 (4.5)		70.3 (11.9)		72.7 (4.6)		32.6 (3.9)		35.4 (5.6)		33.9 (4.3)	
	33-34	9	73.94 (4.1)		72.9 (5.1)		73.2 (4.2)		31.2 (2.6)		31.9 (4.3)		30.9 (4.8)	

Los valores de p hacen referencia a la correlación de Pearson.

Tabla 6 Grosos de CGR-CPI y CFNRm por cada 2 semanas de edad gestacional

1.3.1.2 Peso al nacer

Al estudiar el peso al nacer en el grupo pretérmino observamos menores grosores de CGR-CPI (Figura 11) y menores grosores de CFNRm (Figura 12) a menor peso.

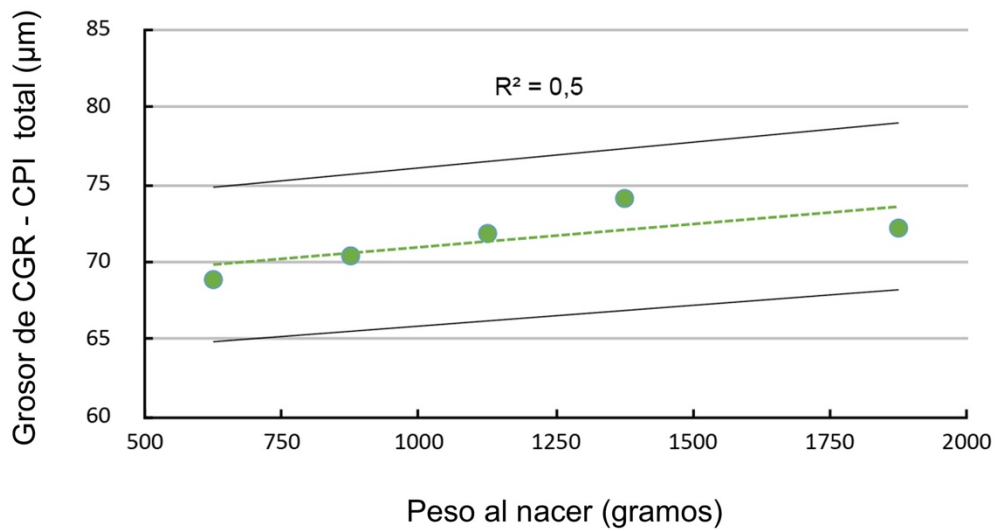


Figura 11 Grosor de la CGR-CPI en función del peso al nacer

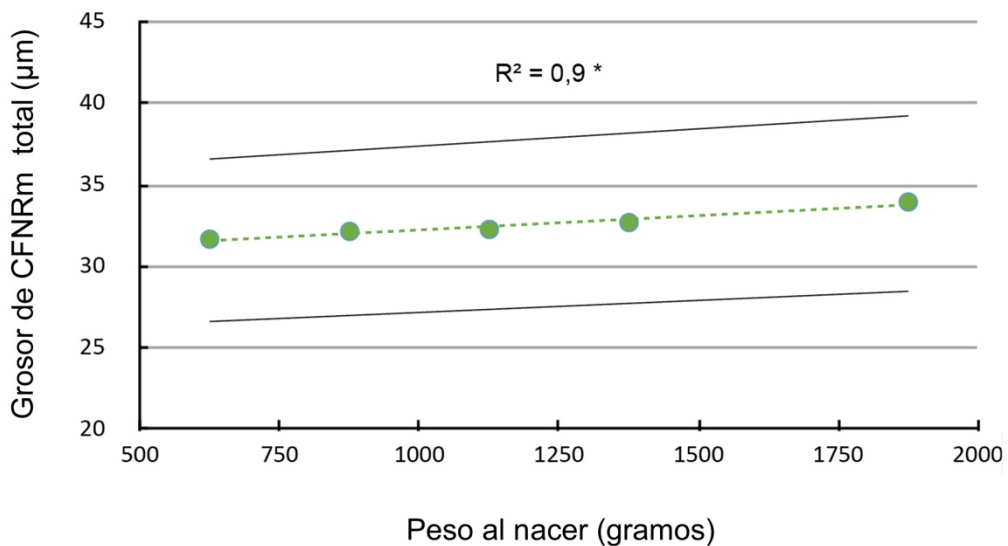


Figura 12 Grosor de CFNRm en función del peso al nacer

Al estudiar el peso al nacer formamos 5 grupos cada 250g, siendo el grupo de menor peso los que pesaron menos de 750g y el grupo de mayor peso los que pesaron > 1501 g al nacer (Tabla 7).

Encontramos diferencias en el grosor dentro de los grupos de peso que fueron estadísticamente significativas en CGR-CPI superior y total y en CFNRm superior e inferior (todos los valores de $p < 0,05$).

También realizamos un análisis en función de si el peso al nacer había sido adecuado para la edad gestacional o si se consideraba PEG:

Los niños nacidos PEG tenían grosores más finos que los niños con adecuado peso al nacer. Estas diferencias de grosor fueron estadísticamente significativas para CFNRm total ($p < 0,02$).

		n	Grosor capa de células ganglionares-plexiforme interna (µm)						Grosor capa de fibras nerviosas de la retina macular (µm)					
			superior		inferior		total		superior		inferior		total	
			Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media(DE)	p	Media(DE)	p	Media(DE)	p
Peso al nacer, gramos	< 750	36	68.6 (4.1)	0.006	68.9 (7.6)	0.25	68.9 (4.6)	0.002	29.9 (4.7)	0.024	31.64 (4.8)	0.015	31.7 (5.4)	0.08
	751-1000	30	70 (7.4)		70.8 (8.0)		70.4 (7.3)		31.3 (6.3)		32.18 (6.2)		32.1 (5.9)	
	1001-1250	68	72.3 (6.1)		71.6 (4.6)		71.8 (5.1)		30.9 (3.2)		32.53 (5.2)		32.3 (4.5)	
	1251-1500	30	73.9 (5.3)		73.9 (6.9)		74.1 (4.7)		31.8 (9.0)		33.69 (8.8)		32.7 (7.6)	
	> 1501	38	71.8 (4.5)		70.32 (11.7)		72.2 (4.6)		33.1 (4.4)		34.6 (5.8)1		33.9 (4.5)	
Peso para edad gestacional	AGA	80	71.2 (5.9)	0.2	71.1 (7.6)	0.9	71.5 (8.6)	0.7	31.7 (5.7)	0.06	33.0 (5.5)	0.6	32.9 (5.4)	0.02
	SGA	21	72.4(4.5)		71.1 (8.6)		71.8 (5.6)		29.9 (4.2)		32.5 (7.2)		30.8 (5.4)	

Los valores de p hacen referencia diferencia de medias.

Tabla 7 Grosos de CGR-CPI y CFNRm según el peso. Grupos de peso y adecuado peso para EG vs PEG

1.3.1.3 Eventos adversos perinatales

Una vez estudiado el efecto de la EG y del peso al nacer, nos enfocamos en el grupo de prematuros y la asociación entre los eventos perinatales adversos y el CCG (Tabla 8).

El análisis bivariante mostró que el grosor de CGR-CPI era más fino en los niños que se habían sometido a cirugía neonatal, que habían recibido corticosteroides posnatales, así como en aquellos que tenían BPD, shock con necesidad de uso de drogas vasoactivas, ROP (tanto no tratados como tratados) o lesiones cerebrales graves en comparación con los niños prematuros que no presentaron estos factores (todos $p < 0,05$). (Tabla 8)

En la figura 13 y 14 mostramos un box-plot de los eventos que produjeron un adelgazamiento de la CGR-CPI y en la CFNRm respectivamente.

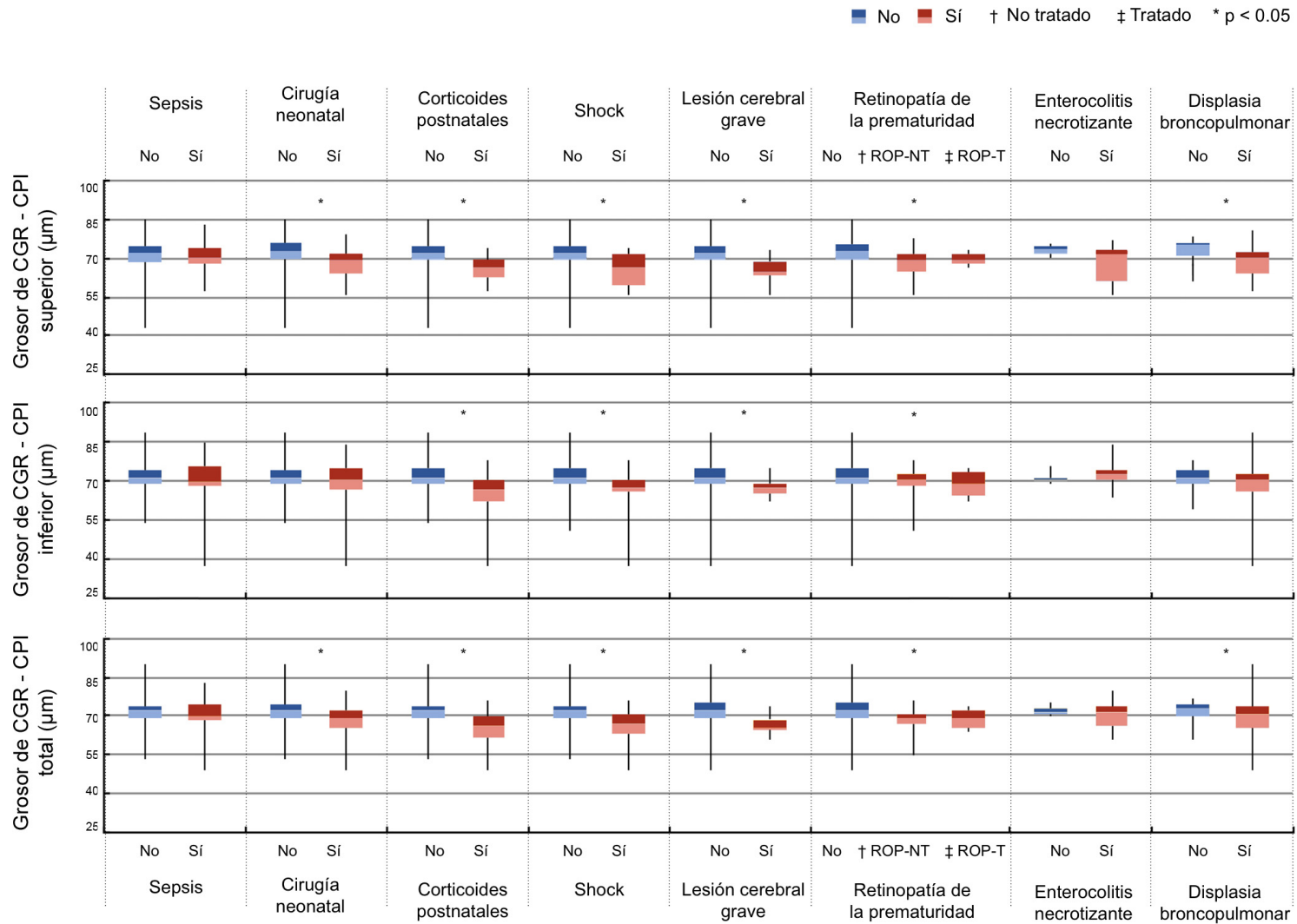


Figura 13 Box-plot del grosor de CGR-CPI en función de presentar o no los eventos adversos perinatales

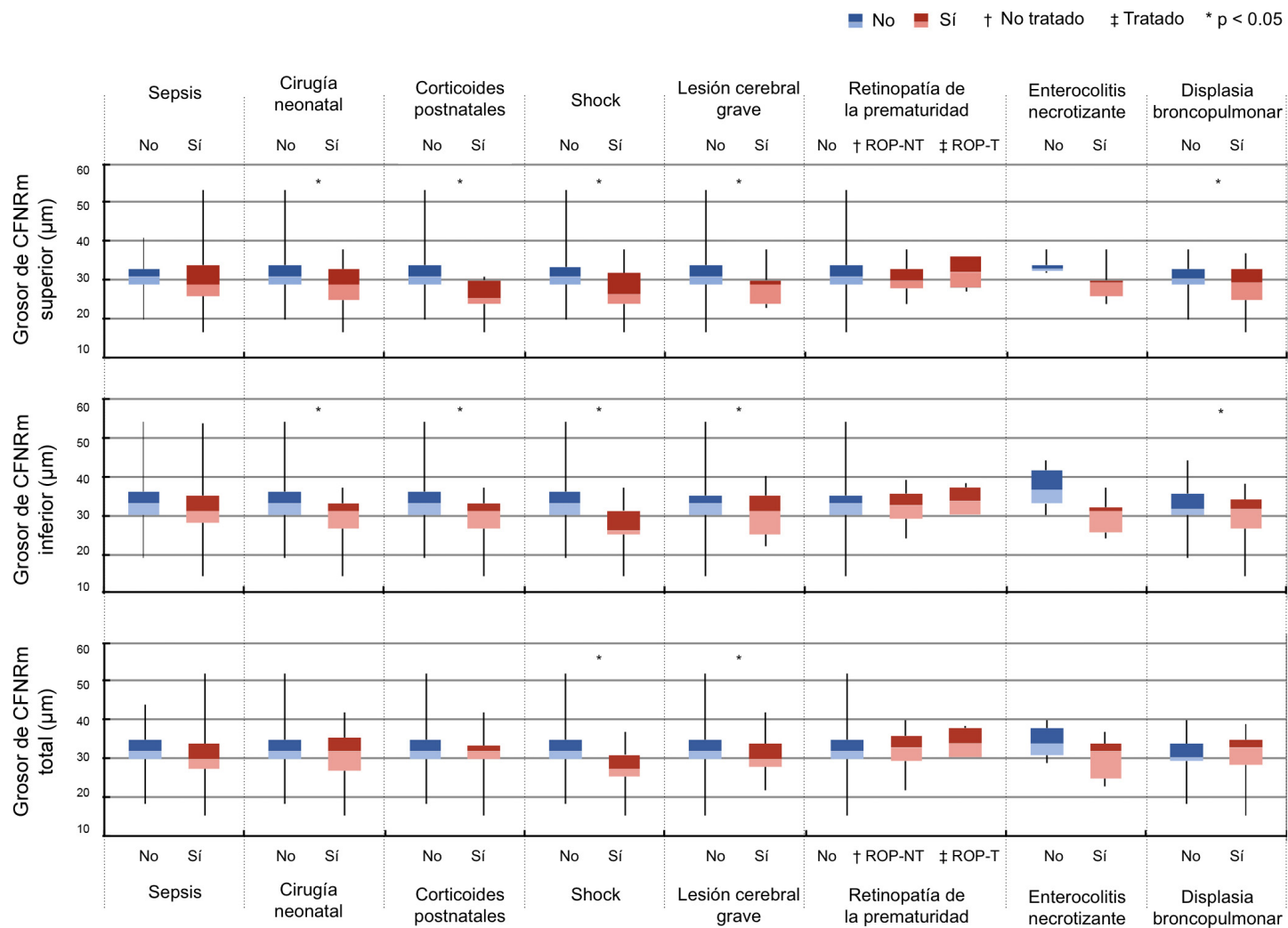


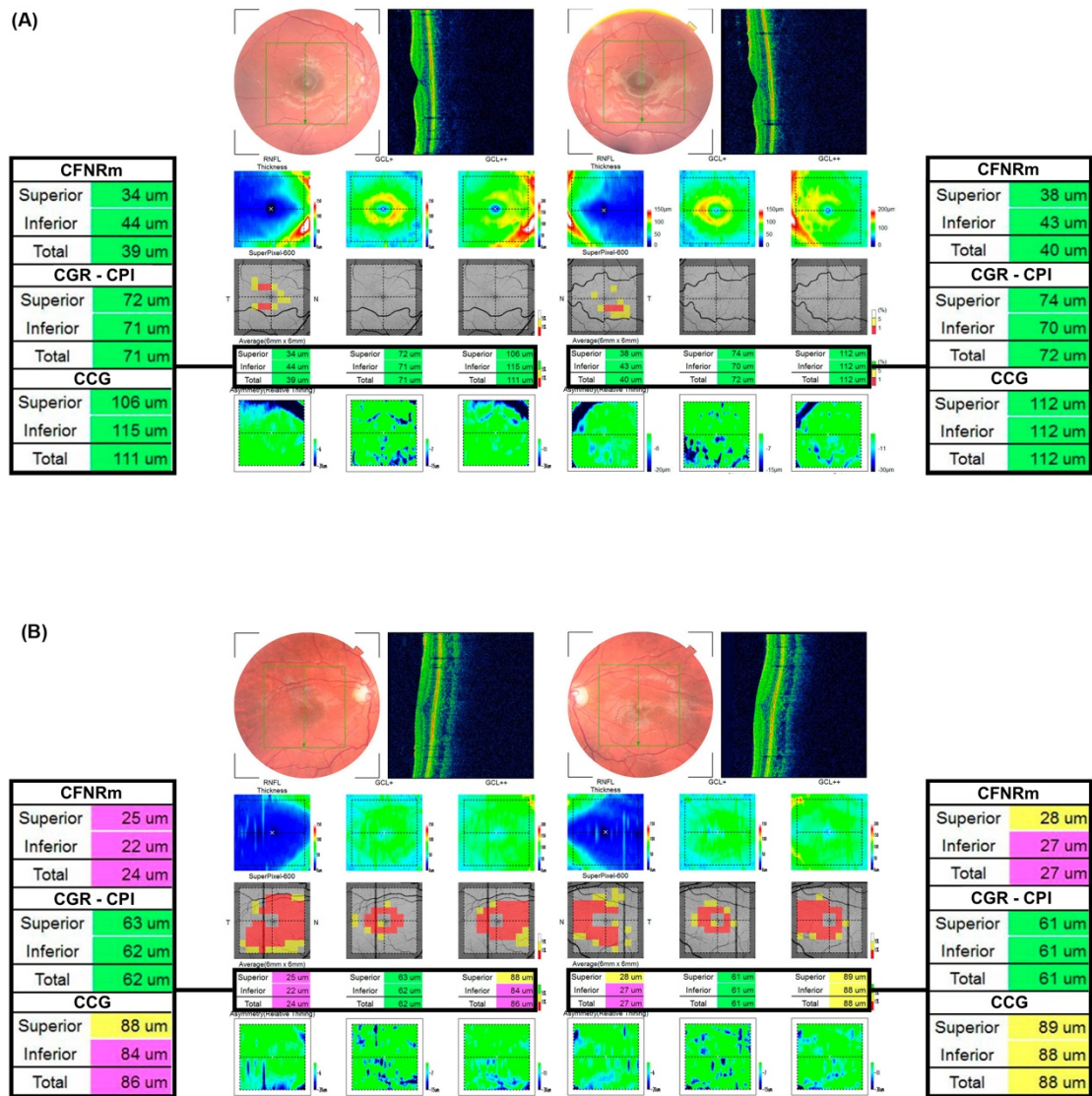
Figura 14 Box-plot del grosor de CFNRm en función de presentar o no los eventos adversos perinatales

		n	Grosor de la capa de células ganglionares-plexiforme interna (µm)						Grosor capa de fibras nerviosas de la retina macular (µm)					
			superior		inferior		total		superior		inferior		total	
			Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
Sepsis	No	82	71.8 (5.1)	0.6	71.7 (4.7)	0.7	71.8 (4.3)	0.9	31.5 (3.5)	0.9	33.1 (5.0)	0.8	32.8 (4.3)	0.6
	† Si	19	71.1 (6.3)		72.4 (7.2)		71.6 (6.6)		31.3 (7.4)		32.7 (7.3)		31.9 (6.7)	
Enterocolitis necrotizante	No	98	71.8 (5.1)	0.6	71.7 (5.1)	0.1	71.8 (4.7)	0.8	31.5 (4.4)	0.8	33.1 (5.5)	0.5	32.7 (4.9)	0.6
	Si	3	68.0 (10.9)		76.7 (6.4)		72.3 (7.5)		31.0 (6.6)		31.0 (6.6)		31.3 (7.4)	
Cirugía neonatal	No	81	72.37 (5.3)	< 0.001	71.6 (7.5)	0.1	72.2 (4.9)	< 0.001	31.9 (5.4)	0.002	33.4 (5.9)	0.016	32.8 (5.3)	0.14
	Si	20	67.78 (6.2)		69.3 (8.8)		68.7 (6.2)		28.9 (5.2)		30.9 (5.6)		31.4 (5.9)	
Displasia broncopulmonar	No	90	71.8 (5.6)	0.015	71.4 (7.0)	0.21	69.1 (12.6)	0.02	31.6 (5.4)	0.03	33.2 (5.8)	0.04	32.7 (5.4)	0.2
	Si	11	68.6 (6.4)		68.6 (6.4)		71.8 (4.9)		29.0 (5.6)		30.5 (5.8)		31.1 (5.5)	
Shock	No	96	71.8 (5.6)	0.02	71.4 (7.4)	0.017	71.8 (5.2)	0.001	31.5 (5.3)	0.012	33.2 (5.7)	0.001	32.8 (5.3)	0.003
	‡ Si	5	65.6 (7.2)		65.4 (13.1)		66 (7.6)		27.1 (7.0)		26.9 (6.7)		27.6 (6.1)	
Retinopatía de la prematuridad	No	164 ojos	72.2 (5.6)	¶ < 0.001 ◇ 0.2	71.7 (7.7)	¶ ≤ 0.05 ◇ 0.3	72.2 (5.2)	¶ < 0.001 ◇ 0.6	31.6 (5.6)	≥ 0.4	33.1 (6.0)	≥ 0.5	32.5 (5.3)	≥ 0.2
	No tratada	34 ojos	68.1 (5.9)		69.8 (5.3)		69.1 (4.8)		30.2 (3.7)		32.0 (4.3)		32.1 (4.9)	
	Tratada	4 ojos	69.5 (3.1)		68.8 (6.2)		69.0 (4.7)		32.3 (4.9)		33.8 (4.3)		33.7 (4.9)	
Corticoides postnatales	No	95	71.8 (5.6)	0.001	71.6 (7.2)	0.001	71.9 (5.0)	< 0.001	31.6 (5.3)	< 0.001	33.13 (5.8)	0.027	32.6 (5.4)	0.3
	Si	6	65.4 (5.3)		64.2 (13.3)		65.2 (7.8)		25.8 (5.2)		29.3 (6.3)		30.8 (6.6)	
Lesión cerebral grave	No	92	73.0 (5.4)	< 0.001	72.4 (7.1)	0.006	72.8 (5.2)	< 0.001	32.2 (4.9)	0.006	34.3 (5.7)	0.004	33.5 (5.0)	0.03
	§ Si	9	65 (4.7)		67.7 (3.6)		66.4 (3.4)		28.9 (5.0)		30.3 (5.7)		30.8 (5.5)	

† Sepsis confirmada mediante cultivo. ‡ Shock tratado con drogas vasoactivas. § Pacientes sin lesión cerebral grave, incluidos aquellos sin lesión cerebral o con lesión cerebral leve o moderada en la ecografía cerebral transfontanelar. ¶ No ROP vs ROP no tratada/ROP tratada. ◇ ROP no tratada vs ROP tratada

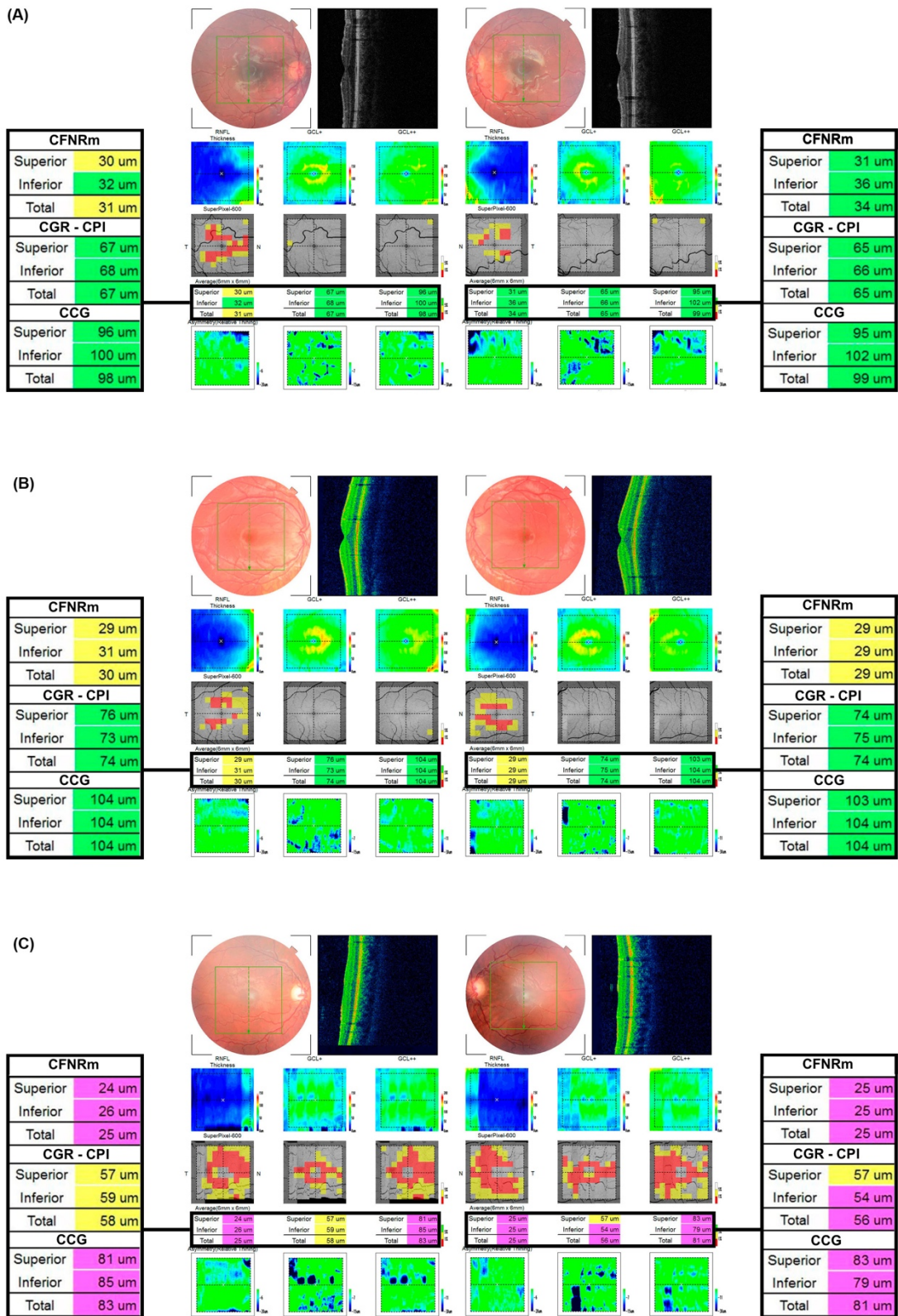
Tabla 8 Grosor de la CGR-CPI y CFNRm en función de los eventos adversos perinatales

En la figura 15 se muestra a modo de ejemplo el informe obtenido al analizar el complejo de células ganglionares de la retina con el aparato TOPCON 3D OCT-2000 en un niño sin eventos adversos perinatales y otro con lesión cerebral grave.



(A) Niño nacido pretérmino con 29 semanas de EG sin ningún otro evento adverso perinatal. (B) Niño nacido pretérmino con 29 semanas de EG con lesión cerebral grave

Figura 15 Informe de TOPCON 3D OCT-2000



(A) Niño nacido pretérmino con 24 semanas de EG sin ningún evento adverso perinatal. (B) Niño nacido pretérmino con 24 semanas de EG con Shock que precisó del uso de drogas vasoactivas. (C) Niño nacido pretérmino con 24 semanas

Figura 16 Informe de TOPCON 3D OCT-2000.

En la figura 16 se muestra a modo de ejemplo el informe obtenido al analizar el CCG de la retina con el aparato TOPCON 3D OCT-2000 en un niño sin eventos adversos perinatales, otro que presentó Shock con drogas vasoactivas y otro que precisó de tratamiento con corticoides postnatales.

1.3.2 Análisis ajustado

Al realizar un análisis ajustado por EG, ser PEG, sexo, edad cronológica y EE se confirmó que existía un adelgazamiento en el grosor superior y total de CGR-CPI a medida que disminuía 1 semana la EG, con una disminución adicional de 2,3 μm en la CGR-CPI total en niños que fueron PEG (Tabla 9).

También se produjo una disminución del grosor de la CFNRm superior e inferior por cada semana de reducción de la EG. Ser PEG supuso una reducción añadida de 3.8 μm para la CFNRm superior y de 3,2 μm para la CFNRm total.

	Capa de células ganglionares-plexiforme interna (μm)			Capa de fibras nerviosas de la retina macular (μm)		
	Coeficiente de regresión			Coeficiente de regresión		
	Superior μm	Inferior μm (p)	Total μm (p)	Superior μm (p)	Inferior μm (p)	Total μm (p)
† Edad gestacional, estimación (ET) [p]	-0.7 (0.3) [< 0.001]	-0.4 (0.2) [0.09]	-0.7 (0.3) [< 0.001]	-0.5 (0.2) [0.002]	-0.5 (0.2) [0.02]	-0.3 (0.2) [0.85]
‡ Pequeño para edad gestacional, estimación (ET) [p]	-1.6 (1.0) [0.15]	-1.6 (1.0) [0.33]	-2.3 (0.7) [0.03]	-3.8 (0.3) [0.001]	-2.1 (1.3) [0.95]	-3.2 (0.4) [0.006]

† Adelgazamiento en micras por para semana de reducción de EG

‡ Adelgazamiento en micras por se PEG

ET error típico

Tabla 9 Estimación del grosor de la CGR-CPI y CFNRm ajustado por edad gestacional, ser PEG, sexo, edad cronológica y equivalente esférico

1.3.3 Análisis multivariante

Al realizar el análisis multivariante en el estudio del CCG de la retina se incluyeron las variables del análisis ajustado añadiendo los eventos adversos perinatales que tuvieron significación estadística en el análisis univariante. (Tabla 10)

En este análisis cabe destacar que por cada semana de menor EG se produce un adelgazamiento en la CGR-CPI superior, inferior y total de 0.5 μm ($p=0.008$), 0.1 μm ($p=0.07$) y 0.5 μm ($p=0.01$) respectivamente.

El hecho de haber sido PEG supone un adelgazamiento de la CFNRm superior y total de 3 μm ($p=0.01$) y 2.8 μm ($p=0.02$) respectivamente.

Se encontró que la presencia de shock con necesidad de drogas vasoactivas estaba asociado a un adelgazamiento de la CFNRm inferior y total de 7 μm ($p=0.001$) y 6,0 μm ($p=0,001$) respectivamente.

En este análisis se confirmó que el uso de los corticosteroides posnatales se asociaba con un adelgazamiento de la CGR-CPI superior, inferior y total de 5.7 μm ($p=0.001$), 7.8 μm ($p=0.002$) y 6 μm ($p<0.001$) respectivamente. En la CFNRm superior se objetivó un adelgazamiento de 4.4 μm ($p=0.01$) en los niños que presentaron este evento perinatal

Haber presentado una lesión cerebral grave en el periodo neonatal se asociaba con un adelgazamiento del grosor de la CGR-CPI superior y total de 5.3 μm ($p<0,001$) y 4,1 μm ($p=0,002$), respectivamente en el grupo de niños prematuros.

De esta forma vemos que influyen más en el grosor de la CGR-CPI la edad gestacional, el uso de corticoides postnatales y el haber presentado una lesión cerebral grave en el periodo neonatal.

Sobre el grosor de la CFNRm influye más haber sido PEG y haber presentado shock con necesidad de uso de drogas vasoactivas.

	Capa de células ganglionares-plexiforme interna (μm) Coeficiente de regresión			Capa de fibras nerviosas de la retina macular (μm) Coeficiente de regresión		
	Superior μm	Inferior μm	Total μm (p)	Superior μm (p)	Inferior μm (p)	Total μm (p)
† Edad gestacional (ET) [p]	-0.5 (0.2) [0.008]	-0.1 (0.2) [0.07]	-0.5 (0.2) [0.01]	-0.4 (1.8) [0.01]	-0.4 (0.2) [0.08]	-0.3 (0.2) [0.1]
‡ Pequeño para edad gestacional (ET) [p]	-1.0 (1.1) [0.4]	0.02 (1.6) [0.9]	-1.4 (1.0) [0.2]	-3.0 (0.2) [0.01]	-1.3 (1.2) [0.3]	-2.8 (1.1) [0.02]
§ Shock (ET) [p]	-2.2 (1.7) [0.2]	-4.4 (2.6) [0.9]	-2.8 (1.7) [0.1]	-3.3 (1.8) [0.8]	-7.0 (1.9) [0.001]	-6.0 (1.8) [0.001]
§ Corticoides postnatales (ET) [p]	-5.7 (1.6) [0.001]	-7.8 (2.4) [0.002]	-6.0 (1.5) [<0.001]	-4.4 (1.6) [0.01]	-2.4 (1.8) [0.2]	-0.5 (1.6) [0.8]
§ Lesión cerebral grave (ET) [p]	-5.3 (1.4) [<0.001]	-1.5 (2.1) [0.5]	-4.1 (1.3) [0.002]	-2.0 (1.4) [0.2]	-0.07 (1.5) [0.9]	-0.4 (1.4) [0.8]

El modelo lineal mixto incluyó edad gestacional, pequeño para la edad gestacional, shock que requirió drogas vasoactivas, terapia con esteroides postnatales y lesión cerebral severa ajustada por sexo, edad cronológica y equivalente esférico. Se incluyen las medidas de ambos ojos y el participante se considera como un nivel. Los coeficientes de regresión denotan la disminución media del espesor en micras para una disminución de 1 semana de †edad gestacional, ‡ser pequeño para la edad gestacional, §presencia de Shock, tratamiento con corticosteroides postnatales o lesión cerebral grave

ET error típico

Tabla 10 Grosor de la capa de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas de la retina macular en edad escolar en función de la prematuridad y otros factores perinatales (análisis multivariable)

CAPÍTULO 2: PREMATURIDAD Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA PERIPAPILARES

2.1 Características de la muestra

La muestra del estudio de la CFNRm se compone de dos grupos; el grupo de niños nacidos a término y el grupo de niños nacidos pretérmino.

El grupo de niños nacidos a término, se obtuvo de la muestra de Muñoz y col. (60) se emparejó por edad con la muestra de niños prematuros; obteniéndose una muestra final de 48 niños nacidos a término.

En el grupo de prematuros, se identificaron inicialmente 172 niños a los que, dentro del protocolo de seguimiento del niño prematuro del Hospital Universitario 12 de Octubre, se les realizó una OCT entre los 4 y los 8 años. De los 172 niños se tuvieron que descartar 27 por no poder obtener una prueba de OCT con suficiente calidad de imagen, 15 fueron descartados por estrabismo y 26 por no disponer de datos neonatales (ya que nacieron en otro hospital). La muestra final está formada por 104 niños nacidos pretérmino.

En la tabla 11 observamos la distribución de los datos descriptivos del grupo a término y pretérmino. Los grupos de término y prematuros fueron homogéneos para género y origen.

En la tabla 12 se detalla la distribución de los distintos eventos perinatales analizados en el estudio del CFNRp en el grupo pretérmino global y en los subgrupos de EG.

	Grupo pretérmino (Edad gestacional semanas, s)						Grupo pretérmino	Grupo a término	p	
	24-25 s		26-27 s	28-30 s	31-32 s	33-34 s		24-34 s		37-42 s
	N=12	p	N=21	N=43	N=20	N=8	p	N=104		N=48
Características al nacimiento										
Edad gestacional,semanas Media (DE)	24.7 (0.5)	0.001	26.5 (0.5)	29.0 (0.7)	31.3 (0.4)	33.5 (0.5)	0.001	28.8 (2.5)	39.4 (1.3)	0.001
Peso al nacer, gramos Media (DE)	727(122) 570-985	0.004	982 (169) 685-1290	1232 (267) 680-1800	1454 (315) 1060-2210	1155 (266) 560-1450	0.8	1160 (329) 560-2210	3208 (392) 2500-4250	0.001
Pequeño para edad gestacional (n)	0	0.001	0	4	8	8	0.04	20	0	0.001
Género: H/M	6/6	0.9	9/12	28/15	10/10	1/7	0.02	54/50	27/21	0.6
Origen: Europeo/No europeo	8/4	0.02	17/4	33/10	15/5	8/0	0.3	81/23	38/10	0.6

Los valores de p en la columna de la derecha corresponden a las comparaciones entre los grupos de prematuros y nacidos a término. Los valores de p en el grupo pretérmino corresponden a las comparaciones entre los subgrupos pretérmino 24-25 semanas y 33-34 semanas, y los demás subgrupos. H= Hombre, M= mujer, DE= desviación estándar.

Tabla 11 Característica al nacimiento de la muestra de estudio de la Capa de Fibras nerviosas de la Retina perpapilar

	Grupo pretérmino (Edad gestacional semanas, s)						Grupo pretérmino	
	24-25 s		26-27 s	28-30 s	31-32 s	33-34 s		24-34 w
	N=12	p	N=21	N=43	N=20	N=8	p	N=104
Eventos y tratamientos perinatales								
Retinopatía de la prematuridad no/1/2/3 (ojos/ojos/ojos/ojos)	11/1/6/6	0.001	27/7/4/4	80/0/4/2	40/0/0/0	16/0/0/0	0.3	174/8/14/12
Retinopatía de la prematuridad tratada (ojos)	2	0.001	2	2	0	0	0.2	6
Lesión cerebral en ecografía normal/leve/moderada/grave (n/n/n/n)	4/5/1/2	0.9	10/7/3/5	15/19/3/2	14/5/0/1	7/2/0/0	0.5	46/39/7/9
Sepsis (n)	4	0.001	5	9	1	0	0.7	19
Cirugía neonatal	5	0.001	8	7	0	0	0.06	20
Enterocolitis necrotizante (n)	0	0.001	2	1	0	0	0.7	3
Displasia broncopulmonar (n)	6	0.001	3	1	1	0	0.2	11
Oxígeno domiciliario		0.02					0.6	
Shock (n)	0	0.001	4	0	1	0	0.4	5
Corticoides postnatales (n)	3	0.001	1	2	0	0	0.3	6

Los valores de p en la columna de la derecha corresponden a las comparaciones entre los grupos de prematuros y nacidos a término. Los valores de p en el grupo pretérmino corresponden a las comparaciones entre los subgrupos pretérmino 24-25 semanas y 33-34 semanas, y los demás subgrupos

Tabla 12 Distribución de los eventos adversos perinatales en el grupo de niños pretérmino al estudiar la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar

2.2 Mejor Agudeza Visual Corregida y Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar

En el grupo a término la MAVC media (DE) fue de 1,0 (0,1) en ambos ojos y en el grupo pretérmino fue de 0,9 (0,1) en ambos ojos, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

Los valores de la MAVC y del EE se muestran en la tabla 13, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo a término y el pretérmino.

En el grupo de pretérmino no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las agudezas visuales ni entre el EE al estudiar a los niños pretérmino agrupados cada 2 semanas de EG. Los datos de cada subgrupo por ojos se encuentran en la tabla 13.

No se encontró ninguna MAVC por debajo de 0,7, ni diferencias de más de una línea en ninguno de estos pacientes. Solo 4 niños presentaron MAVC de 0,7; dos de ellos solo en un ojo y uno en ambos ojos. Los tres eran menores de 7 años.

Al realizar el análisis de correlación de Pearson se vio que la MAVC no presentó correlación estadísticamente significativa con el grosor global total en el grupo a término (índice de correlación r 0.07, $p=0.5$) ni en el grupo a pretérmino (r 0.03, $p=0.6$).

Tampoco la edad en el momento de la exploración presentó correlación estadísticamente significativa con el grosor global en el grupo a término (r -0.041, p 0.7) ni en el grupo a pretérmino (r -0.004, p 0.9). La edad en el momento de la exploración y la MAVC presentaron una correlación positiva en el grupo a término (r 0.4, $p < 0.001$); sin embargo, no hubo correlación en el caso del grupo pretérmino (r 0.04, p 0.5).

		Grupo pretérmino (Edad gestacional semanas, s)						Grupo pretérmino	Grupo a término		
		24-25 s		26-27 s	28-30 s	31-32 s	33-34 s		24-34 s	37-42 s	
		N=12	p	N=21	N=43	N=20	N=8	p	N=104	N=48	p
Edad cronológica, años Media (DE)		5.7 (0.7) 4.9-6.9	0.9	5.6 (0.8) 4.6-7.9	5.5 (0.6) 4.9-8.1	5.8 (0.9) 4.8-8.2	5.4 (0.5) 4.9-6.3	0.9	5.6 (0.7) 4.6-8.2	6.9 (1.2) 5-8.9	0.4
Agudeza visual Media (DE) Rango	Ojo derecho	0.9 (0.1) 0.7-1	0.8	0.9 (0.1) 0.8-1	0.9 (0.1) 0.7-1.2	0.9 (0.1) 0.8-1	0.9 (0.1) 0.8-1	0.9	0.9 (0.1) 0.7-1.2	1.0 (0.1) 1.0-1.2	0.2
	Ojo izquierdo	0.9 (0.1) 0.8-1.2	0.9	0.9 (0.1) 0.8-1	0.9 (0.1) 0.7-1.2	0.9 (0.1) 0.8-1.2	0.9 (0.1) 0.8-1	1	0.9 (0.1) 0.7-1.2	1.0 (0.1) 0.9-1.2	0.3
Equivalente esférico, dioptrías Media (DE) Rango	Ojo derecho	+0.9 (1.9) -4.4 - +4.1	0.8	+0.8 (1.1) -1.0 - +3.5	+1.9 (1.9) -2.8 - +6.6	+1.1 (0.9) -0.8 - +2.9	+1.9 (1.6) -0.0 - +5.4	0.8	+1.4 (1.3) -4.4 - +6.6	+1.3 (1.3) -2.3 - +4.1	0.9
	Ojo izquierdo	+0.8 (2.4) -6.1 - +4.3	0.9	+1.1 (1.2) -1.1 - +3.9	+2.0 (1.5) -0.6 - +5.8	+1.2 (0.8) -0.6 - +2.9	+1.8 (1.8) -0.1 - +5.6	0.9	+1.5 (1.4) -6.1 - +5.8	+1.4 (1.4) -2.1 - +4.9	0.9

Los valores de p en la columna de la derecha corresponden a las comparaciones entre los grupos de prematuros y nacidos a término. Los valores de p en el grupo pretérmino corresponden a las comparaciones entre los subgrupos pretérmino 24-25 semanas y 33-34 semanas, y los demás subgrupos

Tabla 13 Mejor Agudeza Visual Corregida, equivalente esférico y edad cronológica en el momento del estudio de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar

2.3 Grosor de la CFNRp y prematuridad

2.3.1 *Análisis univariante*

Al analizar la CFNRp de los niños pretérmino comparado con los a término, encontramos un adelgazamiento de 6 μm en la CFNRp global ($p < 0.001$) siendo los cuatro cuadrantes también más finos en dicho grupo. (Tabla 14).

No se encontraron diferencias en el grosor global ni en el grosor de ningún cuadrante en función del sexo ni del origen en el grupo pretérmino ($p > 0.05$).

2.3.1.1 *Edad gestacional*

Al analizar el grupo pretérmino, en un análisis agrupando cada 2 semanas de EG observamos que a menor EG, menor grosor de la CFNRp global, inferior, superior y nasal. (Tabla 14) Al contrario que el cuadrante temporal, en el que observamos que a menor EG mayor grosor, esta diferencia es solo estadísticamente significativa para el cuadrante temporal ($p < 0.001$).

Sin embargo, cuando agrupamos en < 28 semanas, 28-32 semanas y < 32 s de EG observamos que el grupo que tiene mayores grosores en global (Figura 17), inferior (Figura 18), superior (Figura 19) y nasal (Figura 20) es el de 28-32 semanas de EG, y siguiendo la tendencia anteriormente observada el cuadrante temporal (Figura 21) es más fino es este grupo (todas las $p < 0.001$). Los niños de 33-34 semanas de EG, que son el 100% pequeños para la edad gestacional (PEG), presentan un comportamiento similar al de los < 28 semanas. (Figura 17)

		Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (μm)										
		n	Inferior		Superior		Nasal		Temporal		Global	
			Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
Participantes		152										
Edad Gestacional	Grupo a término	48	144.0 (13.3)	<0.001	139.4 (12.6)	<0.001	98.5 (13.2)	<0.001	88.2 (13.3)	<0.001	117.6 (8.1)	<0.001
	Grupo pretérmino	104	128.3 (15.5)		118.5 (25.1)		79.4 (16.2)		78.2 (14.7)		101.6 (11.6)	
Grupo pretérmino		104										
Sexo	Hombre	54	126.5 (14.9)	0.08	116.5 (25.8)	0.2	79.3 (16.0)	0.9	76.9 (11.7)	0.2	99.7 (11.8)	0.8
	Mujer	50	130.3 (15.9)		120.7 (24.2)		79.4 (16.4)		79.6 (17.3)		102.5 (11.2)	
Origen	Europeo	81	127.7 (15.0)	0.3	118.1 (23.9)	0.6	78.4 (15.3)	0.2	79.0 (14.9)	0.1	100.8 (11.0)	0.6
	No europeo	23	130.5 (16.7)		120.1 (29.0)		82.8 (18.8)		75.4 (14.0)		102.0 (13.4)	

Los valores de p hacen referencia al estudio de diferencia de medias.

Tabla 14 Grosor de la CFNRp en el grupo a término y en el grupo pretérmino

Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar (μm)												
		n	inferior		Superior		Nasal		Temporal		Global	
			Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	P	Media (DE)	p	Media (DE)	p
Edad gestacional, semanas	24-25	12	126.1 (15.7)	†0.05 ‡0.4	112.7 (28.3)	† 0.15 ‡0.83	71.6 (15.5)	† 0.29 ‡< 0.001	81 (13.4)	† -0.085 ‡ 0.22	97.4 (12.6)	† 0.095 ‡ 0.17
	26-27	21	122.6 (14.8)		119.3 (16.2)		70.3 (14.0)		82.5 (21.2)		98.6 (10.7)	
	28-30	43	132.4 (16.7)		121.0 (26.2)		84.4 (15.0)		75.6 (11.4)		103.3 (12.1)	
	31-32	20	129.9 (11.7)		120.5 (22.5)		84.5 (13.6)		76.4 (11.1)		103.0 (9.1)	
	33-34	8	121.3 (11.1)		106.7 (35.8)		75.3 (19.5)		81.1 (17.3)		96.19 (11.7)	
	24-27	33	123.9 (15.1)	‡ <0.001	116.9 (21.4)	‡<0.001	70.7 (14.5)	‡ <0.001	81.9 (18.6)	‡<0.001	98.1 (11.4)	‡<0.001
	28-32	63	131.6 (15.3)		120.9 (25.0)		84.4 (14.5)		75.9 (11.3)		103.2 (11.2)	
	33-34	8	121.3 (11.1)		106.7 (35.8)		75.3 (19.5)		81.1 (17.3)		96.19 (11.7)	

† Los valores de p hacen referencia a la correlación de Pearson, ‡ Los valores de p hacen referencia al estudio de diferencia de medias.

Tabla 15 Grosor de la CFNRp por semanas de edad gestacional

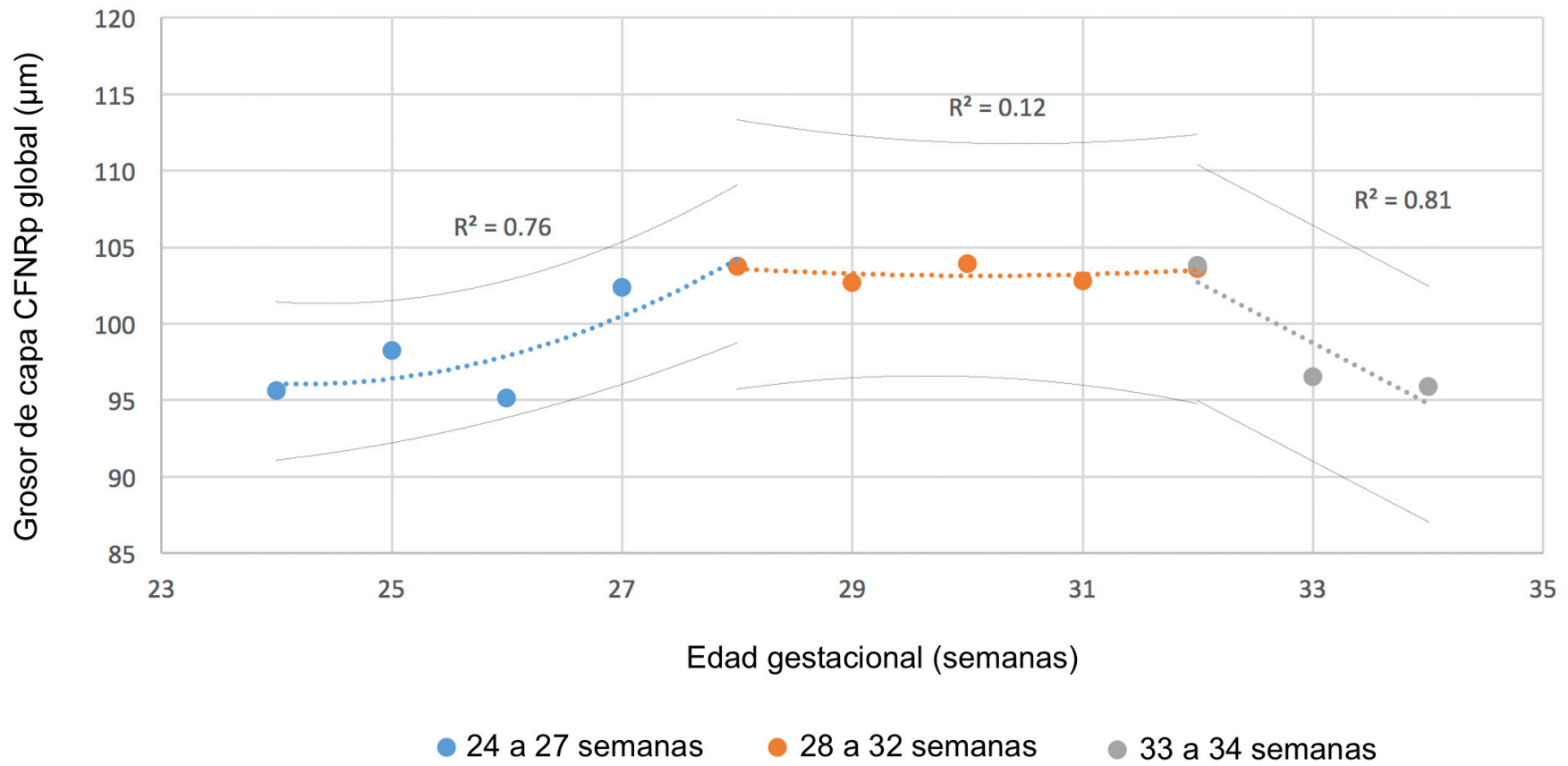


Figura 17 Grosor de la CFNRp global en función de la edad gestacional

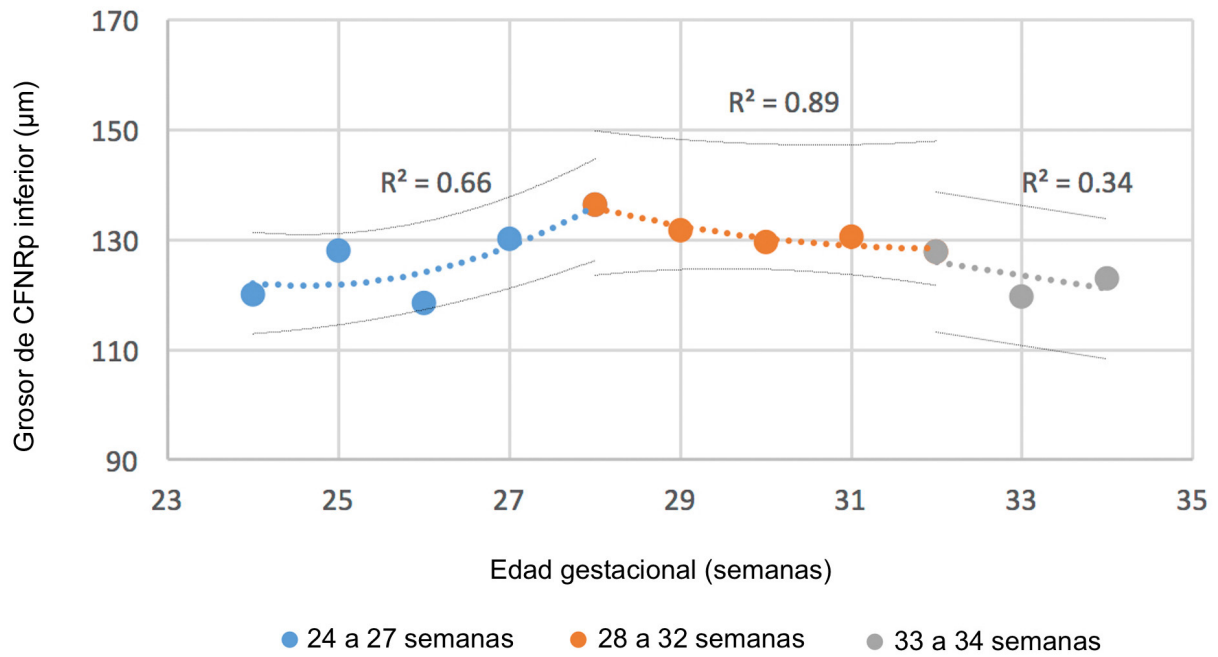


Figura 18 Grosor de la CFNRp inferior en función de la edad gestacional

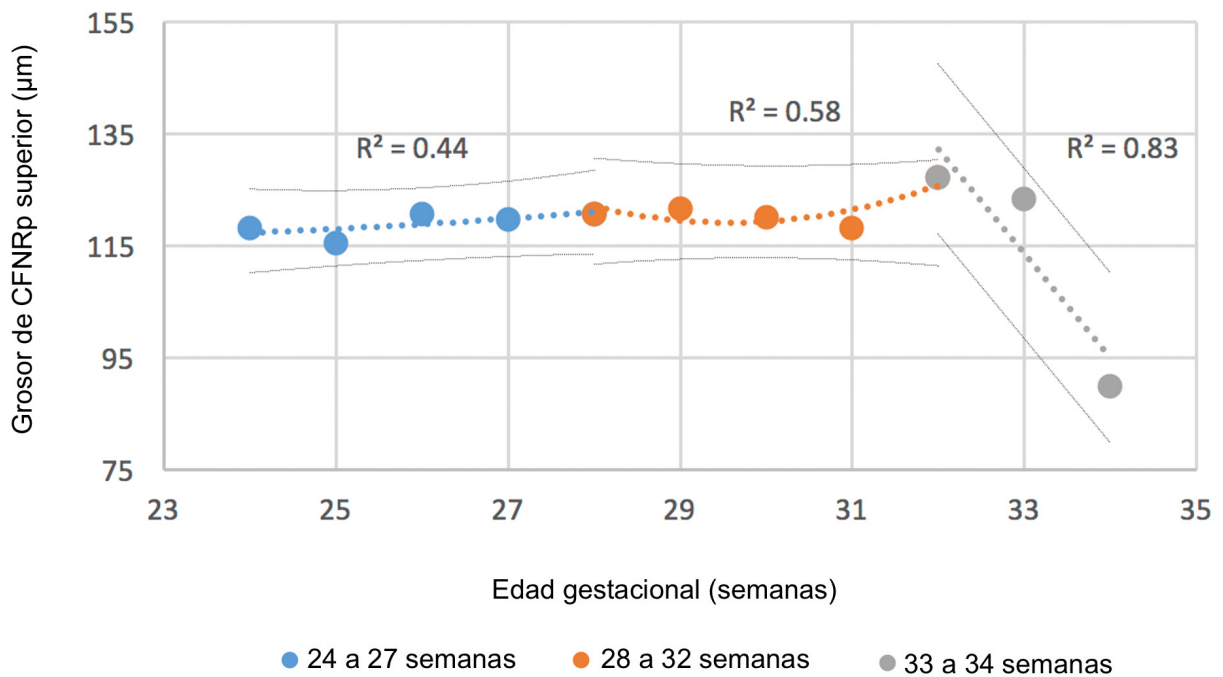


Figura 19 Grosor de la CFNRp superior en función de la edad gestacional

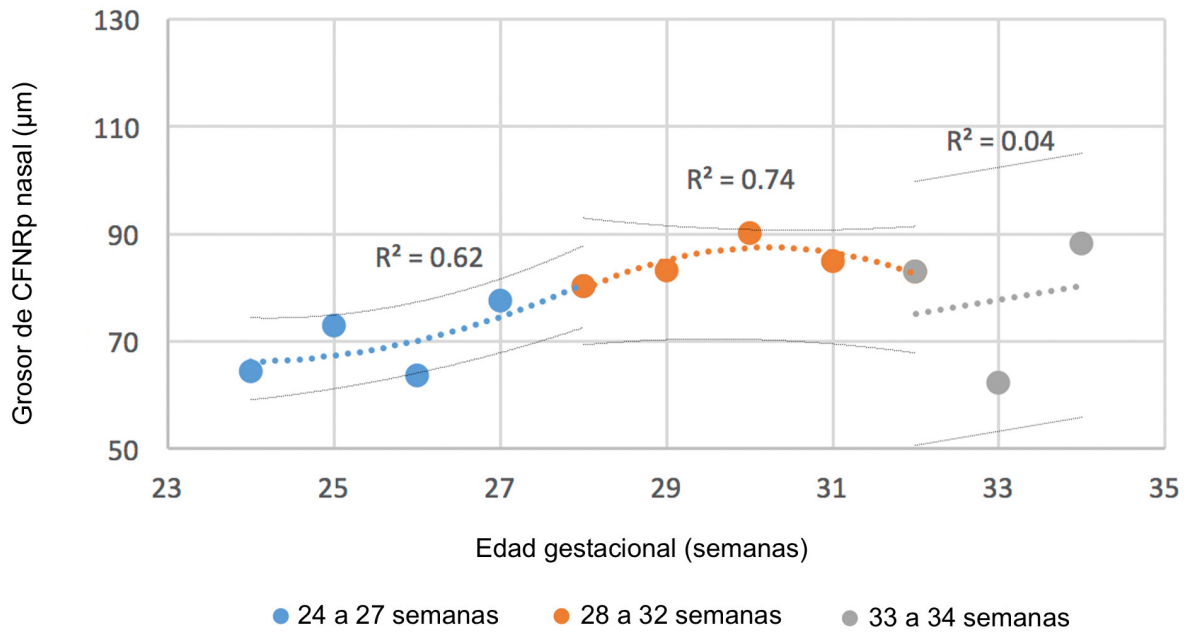


Figura 20 Grosor de la CFNRp nasal en función de la edad gestacional

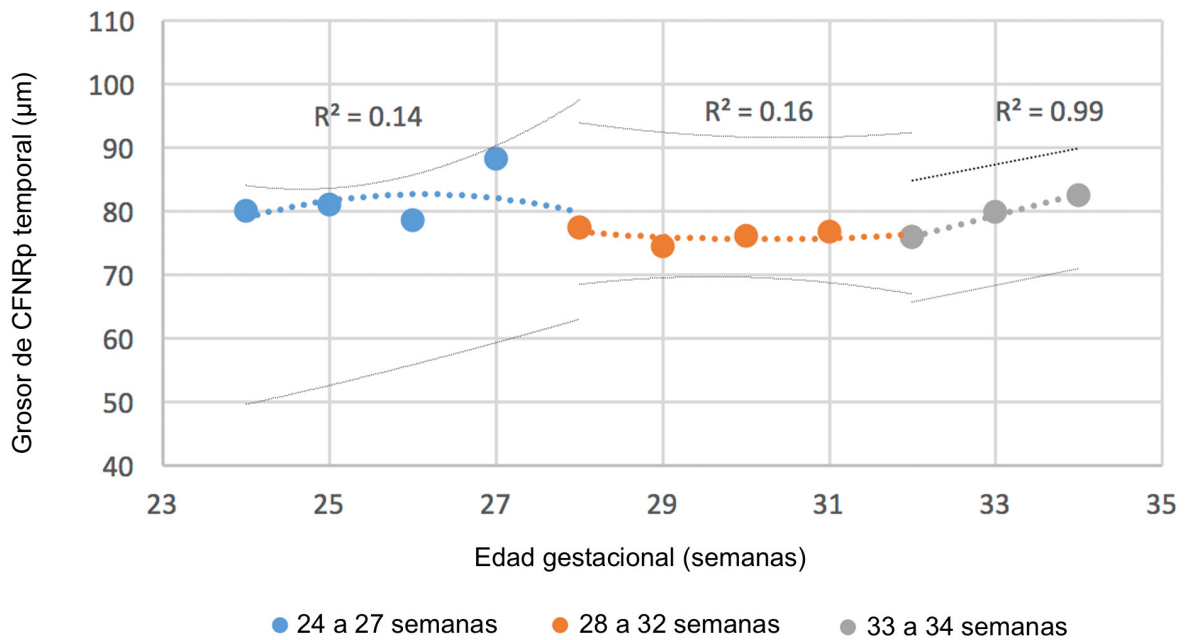


Figura 21 Grosor de la CFNRp temporal en función de la edad gestacional

2.3.1.2 Peso al nacer

En cuanto al peso al nacer, en el grupo de niños nacidos pretérmino, existe una disminución del grosor de la CFNRp global y de los cuadrantes inferior y nasal al disminuir el peso al nacer ($p \leq 0.005$).

De forma contraria, el cuadrante temporal muestra una tendencia a engrosarse al disminuir el peso ($p 0.06$).

Los distintos valores se presentan en la tabla 16.

Al analizar los niños con adecuado peso para la edad gestacional y los PEG se puede observar que tanto la CFNRp global como los 4 cuadrantes son más finos en los PEG, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p \geq 0.06$).

Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar (μm)												
		n	Inferior		Superior		Nasal		Temporal		Global	
			Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
Peso al nacer, gramos	< 750	16	119.5 (15.3)	0.002	108.6 (29.7)	0.21	70.2 (15.3)	< 0.001	82.3 (17.2)	0.06	95.1 (10.8)	0.005
	751-1000	13	129.5 (15.7)		124.5 (17.8)		70.9 (16.9)		80.3 (13.6)		100.8 (10.9)	
	1001-1250	41	128.8 (14.7)		120.8 (21.6)		80.2 (15.1)		77.5 (16.0)		101.9 (11.3)	
	1251-1500	18	130.4 (17.8)		114.9 (31.5)		87.5 (15.1)		75.0 (12.9)		101.9 (13.5)	
	> 1501	16	132.6 (11.8)		121.9 (23.5)		84.0 (13.5)		77.8 (10.2)		104.1 (9.6)	
Peso para edad gestacional	Adecuado	84	129.3 (15.9)	0.06	119.2 (24.7)	0.40	79.4 (16.4)	0.90	78.6 (15.1)	0.50	101.5 (12.1)	0.20
	PEG	20	124.3 (13.0)		115.5 (26.7)		79.2 (15.5)		76.7 (12.8)		99.1 (9.0)	

Los valores de p hacen referencia al estudio de diferencia de medias.

Tabla 16 Grosor de la CFNRp en función del peso al nacer

2.3.1.3 Eventos adversos perinatales

En cuanto a los eventos adversos perinatales en el grupo pretérmino, vemos como la CFNRp global se ve adelgazada de forma estadísticamente significativa en los pacientes que presentaron shock con necesidad de drogas vasoactivas, cirugía neonatal, NEC y lesión cerebral grave ($p \leq 0.02$).

Se observa un adelgazamiento estadísticamente significativo en los pacientes que necesitaron tratamiento para su ROP frente a los que no lo necesitaron en la CFNRp inferior, superior y nasal. No hubo diferencias en grosor para la ROP estudiando a los que no presentaron ROP frente a los que si la presentaron con o sin necesidad de tratamiento. La sepsis solo supuso un adelgazamiento estadísticamente significativo para en cuadrante nasal ($p=0.01$). Los pacientes con shock presentaron grosores estadísticamente más finos para el cuadrante inferior, temporal y global ($p \leq 0.02$). La cirugía neonatal supuso un adelgazamiento para los cuadrantes inferior, superior, nasal y global estadísticamente significativo ($p \leq 0.04$). Los pacientes con NEC presentaron grosores más finos inferior, nasal, temporal y global ($p \leq 0.01$). La BDP adelgazó el cuadrante nasal ($p=0.001$). Los niños que precisaron de oxígeno domiciliario presentaron grosores más finos en los cuadrantes inferior y nasal ($p=0.002$) y el cuadrante temporal fue más grueso ($p=0.006$) al igual que en la DBP ($p=0.02$) está tendencia para el cuadrante temporal se observa también en la ROP y sepsis, aunque no fue estadísticamente significativo. El tratamiento con corticoides postnatales supuso menores grosores en el cuadrante inferior ($p=0.03$)

La lesión cerebral grave supuso menores grosores en inferior, nasal y global ($p \leq 0.003$)

Las medias de estos valores para los distintos eventos adversos y su significación se presentan en la tabla 17 y figura 22.

		Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar (µm)										
		n	Inferior		Superior		Nasal		Temporal		Global	
			Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
Retinopatía de la prematuridad (ojos)	No	174	129.7 (15.1)	¶ 0.2 & 0.04	119.9 (25.7)	¶ 0.1 & 0.03	81.7 (15.3)	¶ 0.06 & <0.001	77.5 (14.5)	¶ 0.8 & 0.6	102.2 (11.7)	¶ 0.2 & 0.1
	No tratada	28	124.7 (14.6)		114.4 (20.6)		71.3 (14.1)		80.3 (12.3)		97.5 (7.6)	
	Tratada (laser)	5	106.2 (11.1)		98.5 (17.5)		51.5 (2.2)		88.8 (26.8)		85.8 (11.0)	
† Sepsis	No	174	128.7 (15.9)	0.40	119.5 (24.6)	0.20	80.6 (16.3)	0,01	77.6 (11.8)	0.40	101.6 (11.0)	0.20
	Si	34	126.5 (12.4)		113.6 (27.2)		72.8 (13.8)		81.2 (24.8)		98.5 (13.9)	
‡ Shock	No	200	128.8 (15.3)	0.02	118.7 (25.2)	0.60	79.7 (16.1)	0.14	78.7 (14.7)	0.01	101.4 (11.3)	0.02
	Si	8	116.1 (13.9)		113.4 (23.2)		71.0 (17.0)		65.8 (9.3)		91.6 (13.8)	
Cirugía neonatal	No	172	130.4 (14.9)	< 0.001	120.6 (24.6)	0.008	80.4 (15.5)	0.04	78.6 (14.1)	0.50	102.5 (11.2)	<0.001
	Si	36	118.3 (14.4)		108.4 (25.3)		74.5 (18.3)		76.3 (17.4)		94.4 (11.1)	
Enterocolitis necrotizante	No	206	128.2 (15.3)	0.01	115.2 (26.0)	0.08	80.7 (16.6)	0.01	79.3 (12.5)	0.01	100.7 (10.9)	<0.001
	Si	2	98.5 (9.2)		82.5 (4.9)		50.5 (3.5)		56.0 (7.1)		72.0 (4.2)	
Displasia broncopulmonar	No	188	129.1 (14.9)	0.14	118.9 (25.9)	0.92	80.8 (15.7)	0.001	77.7 (14.6)	0.02	101.6 (11.4)	0.32
	Si	20	123.9 (17.7)		118.3 (14.2)		68.8 (14.3)		85.4 (12.7)		98.9 (9.4)	
Oxígeno domiciliario	No	200	128.9 (15.1)	0.002	118.5 (25.4)	0.90	80.0 (15.9)	0.002	77.6 (14.5)	0.006	101.3 (11.6)	0.20
	Si	8	112.0 (15.5)		119.4 (18.4)		62.4 (14.1)		92.1 (12.8)		96.4 (11.1)	
Corticoides postnatales	No	198	128.9 (15.3)	0.03	119.2 (24.2)	0.25	79.3 (16.2)	0.67	78.4 (14.6)	0.32	101.4 (11.3)	0.06
	Si	10	118.1 (16.2)		104.6 (37.7)		81.5 (15.3)		73.7 (17.0)		94.4 (14.3)	
§ Lesión cerebral grave	No	184	129.7 (15.3)	<0.001	119.7 (25.0)	0.07	80.5 (15.7)	0.003	78.5 (14.2)	0.40	102.1 (11.1)	<0.001
	Si	24	117.7 (12.8)		109.7 (24.4)		70.3 (17.5)		75.5 (18.3)		92.8 (11.9)	

† Sepsis confirmada mediante cultivo. ‡ Shock tratado con drogas vasoactivas. § Pacientes sin lesión cerebral grave, incluidos aquellos sin lesión cerebral o con lesión cerebral leve o moderada en la ecografía cerebral transfontanelar. ¶ No ROP vs ROP no tratada/ROP tratada. ◇ ROP no tratada vs ROP tratada

Tabla 17 Grosor de la CFNRp en función de los eventos adversos perinatales

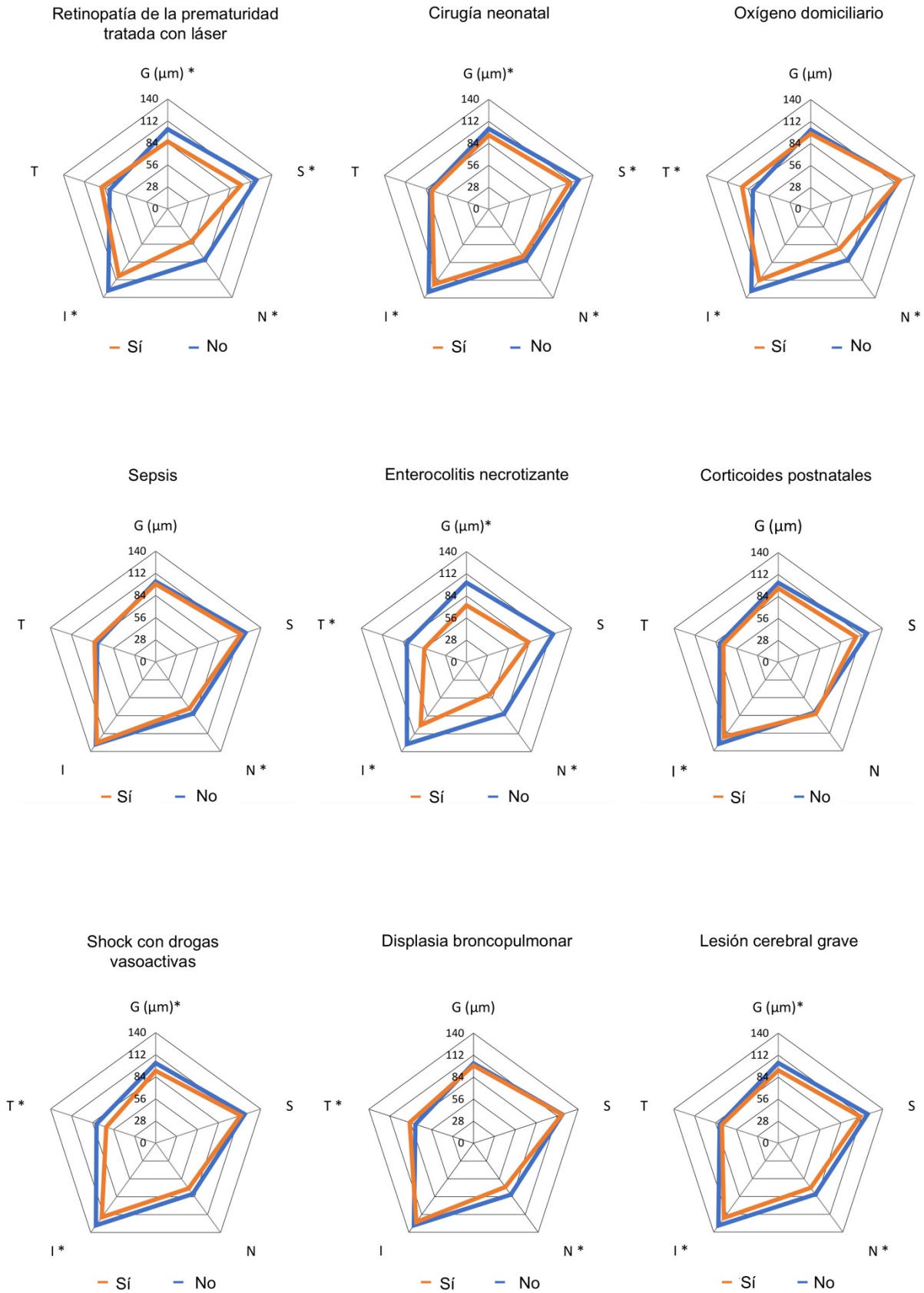


Figura 22 Diagrama de polígonos del grosor de la CFNRp en función de los eventos adversos perinatales

2.3.2 Análisis ajustado

Al hacer un análisis ajustado por sexo, edad en el momento de la exploración y equivalente esférico observamos que la disminución de 1 semana de EG produce una disminución de 0.9 μm ($p=0.03$) en el grosor de CFNRp global, y los niños que fueron PEG presentan una disminución adicional de 6.2 μm ($p=0.013$) comparados con los que tuvieron un adecuado peso para EG. Los valores para los 4 cuadrantes se presentan en la tabla 18.

	Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar (μm)				
	Coeficiente de regresión				
	Inferior μm (p)	Superior μm (p)	Nasal μm (p)	Temporal μm (p)	Global μm (p)
† Edad gestacional , estimación (ET) [p]	-0.9 (0.5) [0.07]	-0.3 (0.9) [0.70]	-2.6 (0.5) [<0.001]	- 0.5 (0.5) [0.30]	-0.9 (0.4) [0.03]
‡ Pequeño para edad gestacional , estimación (ET) [p]	-9.5 (83.3) [0.004]	-5.2 (5.5) [0.30]	-10.5 (3.2) [0.002]	-0.03 (3.2) [0.90]	-6.2 (2.5) [0.013]

† Adelgazamiento en micras por para semana de reducción de EG

‡ Adelgazamiento en micras por se PEG

ET error típico

Tabla 18 Estimación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina para la edad gestacional y para ser pequeño para la edad gestacional ajustado por sexo, edad en el momento de la exploración y equivalente esférico.

2.3.3 Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante, utilizando un modelo de regresión lineal múltiple ajustado por sexo, edad en el momento de la exploración y equivalente esférico para evaluar qué variación en el grosor de la CFNRp se debía a la EG, ser PEG y los distintos eventos adversos perinatales (Tabla 19). La EG justificó una reducción de 2.3 μm en el grosor del sector nasal ($p < 0.001$) por cada semana de EG. Ser PEG justificó un adelgazamiento de los sectores inferior, nasal y global (p 0.001, 0.001 y 0.004 respectivamente). La NEC justificaba un adelgazamiento estadísticamente significativo en los sectores temporal y nasal (p 0.02 y 0.03). El tratamiento con corticoides postnatales explicó una reducción de 8.7 μm en el grosor global de CFNR ($p=0.04$) y la lesión cerebral severa

mantuvo la significación para el sector inferior y para el grosor global (p=0.01).

	Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar (µm)				
	Inferior µm (p)	Superior µm (p)	Nasal µm (p)	Temporal µm (p)	Global µm (p)
†Edad gestacional, estimación (ET) [p]	-0.5 (0.5) [0.30]	-0.2 (0.9) [0.80]	-2.3 (0.5) [<0.001]	0.2 (0.5) [0.60]	-0.6 (0.4) [0.10]
‡Pequeño para edad gestacional, estimación (ET) [p]	-10.7 (3.2) [0.001]	-5.3 (5.6) [0.30]	-10.9 (3.3) [0.001]	-1.6 (3.1) [0.60]	-7.2 (2.4) [0.004]
§Enterocolitis necrotizante, estimación (ET) [p]	-20.5 (14.1) [0.20]	-21.6 (20.0) [0.40]	-17.8 (14.6) [0.30]	-33.2 (13.9) [0.02]	-23.7 (10.9) [0.03]
§Corticoides postnatales, estimación (ET) [p]	-9.2 (5.6) [0.10]	-19.0 (9.9) [0.06]	1.6 (5.7) [0.80]	-10.6 (5.5) [0.05]	-8.7 (4.2) [0.04]
§Lesión cerebral grave, estimación (ET) [p]	-9.8 (3.6) [0.01]	-6.4 (6.5) [0.30]	-5.3 (3.7) [0.20]	-5.5 (3.6) [0.10]	-7.5 (2.8) [0.01]

El modelo lineal mixto incluyó edad gestacional, pequeño para la edad gestacional, shock que requirió drogas vasoactivas, terapia con esteroides postnatales y lesión cerebral severa ajustada por sexo, edad cronológica y equivalente esférico. Se incluyen las medidas de ambos ojos y el participante se considera como un nivel. Los coeficientes de regresión denotan la disminución media del espesor en micrones para una disminución de 1 semana de †edad gestacional, ‡ser pequeño para la edad gestacional, §presencia de NEC, tratamiento con corticosteroides posnatales o lesión cerebral grave

Tabla 19 Estimación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina para la edad gestacional, ser pequeño para la edad gestacional y los eventos adversos perinatales ajustado por sexo, edad en el momento de la exploración y equivalente esférico.

2.4 Patrón de grosor de la CFNRp y prematuridad

Estudiamos las diferencias en el patrón ISNT de la CFNRp en el grupo a término frente al pretérmino. Encontramos que existían diferencias entre ambos grupos (p=0.001). Aunque en ambos grupos el patrón más frecuente fue el ISNT (inferior>superior>nasal>temporal) seguido del ISTN, los niños a término presentaron el ISNT en un 46.9% y el ISTN en un 18.8% mientras que los niños a pretérmino el ISNT en un 26% y el ISTN en un 25.5%. La frecuencia del resto de patrones se detalla en la tabla 20.

		Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar patern						
		n (ojos)	ISNT	SINT	ISTN	SITN	Otro	p
Edad gestacional	Grupo a término	96	46.9% (45)	20.8% (20)	18.8% (18)	10.4% (10)	3.1% (3)	0.001
	Grupo pretérmino	208	26% (54)	17.8% (37)	25.5% (53)	16.3% (34)	14.4% (30)	

Tabla 20 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en grupo a término y grupo pretérmino.

Al estudiar en detalle el patrón entre ambos grupos observamos en el análisis de inferior y superior la media de la sustracción I-S es diferente entre ambos grupos ($p=0.04$), sin embargo, esto no supone una diferencia en el patrón siendo predominante en ambos grupos $I>S$. La frecuencia de los patrones se detalla en la tabla 21.

Patrón de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar (detalle inferior y superior)								
		n (ojos)	I-S Media (DE)	p	I>S % (n)	I=S % (n)	S>I % (n)	p
Edad gestacional	Grupo a término	96	5.2 (15.0)	0.04	66.7% (64)	1% (1)	32.3 % (31)	0.2
	Grupo pretérmino	208	9.8 (22.4)		62% (129)	4.3 % (9)	33.7% (70)	

Tabla 21 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes superior e inferior en grupo a término y grupo pretérmino.

Al centrarnos en el patrón NT observamos de igual forma que en el análisis de la media de la sustracción N-T existe diferencia entre ambos grupos ($p=0.001$), aunque la diferencia en el patrón no es estadísticamente significativa, sí que observamos una tendencia a que en el grupo pretérmino $T>N$ en mayor proporción ($p=0.6$). La frecuencia de los patrones se detalla en la tabla 22.

Patrón de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar (detalle nasal y temporal)								
		n (ojos)	N-T Media (DE)	p	N>T % (n)	N=T % (n)	T>N % (n)	p
Edad gestacional	Grupo a término	96	10.3 (20.1)	0.001	68.8% (66)	2.1% (2)	29.9% (28)	0.6
	Grupo pretérmino	208	1.2 (23.3)		51.45% (107)	1.4% (3)	47.1% (98)	

Tabla 22 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes nasal y temporal en grupo a término y grupo pretérmino.

2.4.1 Patrón de grosor de la CFNRp y edad gestacional

Dentro de los niños pretérmino, observamos que el patrón más frecuente en el grupo 28-32 semanas de EG fue el ISNT (33.3%) seguido del SINT (22.2%). Sin embargo, en el grupo de 24-27 semanas de EG el más frecuente fue el ISTN (34.8%) seguido del SITN (24.2%) y solo presentando el patrón ISNT el 18.2%, siendo el tercer patrón más frecuente. Aún más diferencia se observa en el grupo 32-34 semanas de EG donde ningún niño presentó el patrón ISNT; en este caso el más frecuente fue el patrón SITN (37.5%), seguido del ISTN (25%). El resto de patrones se detallan en la tabla 23.

		n (ojos)	Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar patern					p
			ISNT	SINT	ISTN	SITN	Otro	
Edad gestacional, semanas	24-25	24	20.8% (5)	12.5% (3)	37.5% (9)	16.7% (4)	12.5% (3)	0.001
	26-27	42	16.7% (7)	11.9% (5)	33.3% (14)	28.6% (12)	9.5% (4)	
	28-30	86	32.6% (28)	23.3% (20)	26.7% (23)	5.8% (5)	11.6% (10)	
	31-32	40	35.9% (14)	20% (8)	7.5% (3)	17.5% (7)	20.0% (8)	
	33-34	16	0% (0)	6.3% (1)	25% (4)	37.5% (6)	31.1% (5)	
	24-27	66	18.2% (12)	12.1% (8)	34.8% (23)	24.2% (16)	10.7% (7)	<0.001
	28-32	126	33.3% (42)	22.2% (28)	20.6% (26)	9.5% (12)	14.4% (18)	
	33-34	16	0% (0)	6.3% (1)	25% (4)	37.5% (6)	31.2% (5)	

Tabla 23 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en función de la edad gestacional

Al estudiar en detalle el patrón en función de la edad gestacional, observamos que no existen diferencias para IS al agrupar cada 2 semanas ni al estudiar los grupos 24-27 s, 28-32 s y 33-34 s de EG ($p \geq 0.3$). La frecuencia de los patrones se detalla en la tabla 24.

Patrón de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar (detalle inferior y superior)								
		n (ojos)	I-S Media (DE)	p	I>S % (n)	I=S % (n)	S>I % (n)	p
Edad gestacional, semanas	24-25	24	13.4 (23.3)	0.3	66.7% (16)	4.2% (1)	29.2% (7)	0.8
	26-27	42	3.3 (17.7)		54.8% (23)	2.4% (1)	42.9% (18)	
	28-30	86	11.3 (22.4)		65.1% (56)	4.7% (4)	30.2% (26)	
	31-32	40	9.4 (19.1)		65% (26)	5% (2)	30% (12)	
	33-34	16	14.6 (32.1)		50% (8)	6.3% (1)	43.8% (7)	
	24-27	66	7.0 (21.7)	0.4	59.1% (39)	3% (2)	37.9% (25)	0.7
28-32	126	10.7 (21.4)	65.1% (82)		4.8% (6)	30.2% (38)		
33-34	16	14.6 (32.1)	50% (8)		6.3% (1)	43.8% (7)		

Tabla 24 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes superior e inferior en función de la edad gestacional

Al centrarnos en la sección NT del patrón, vemos como en este caso sí existe diferencia en la frecuencia de los patrones ($p < 0.001$). En los niños nacidos con 28-32 s EG el patrón más frecuente es el N>T en el 64.3%; sin embargo, destaca como en los niños nacidos con 24-27 s de EG el patrón más frecuente es T>N con un 65.2%, siendo este patrón aún más frecuente en el grupo 33-34 s EG (81.3%). El resto de patrones se detallan en la tabla 25.

Patrón de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar (detalle nasal y temporal)								
		n (ojos)	N-T Media (DE)	p	N>T % (n)	N=T % (n)	T>N % (n)	p
Edad gestacional, semanas	24-25	24	-9.4 (23.3)	<0.001	41.7% (10)	0% (0)	58.3% (14)	<0.001
	26-27	42	-12.2 (25.1)		31% (13)	0% (0)	69% (29)	
	28-30	86	8.8 (20.9)		65.1% (56)	1.2% (1)	33.7% (29)	
	31-32	40	8.0 (17.5)		62.5% (25)	5% (2)	32.5% (13)	
	33-34	16	-5.9 (20.7)		18.8% (3)	0% (0)	81.3% (13)	
	24-27	66	-11.2 (24.3)	<0.001	34.8% (23)	0% (0)	65.2% (43)	<0.001
28-32	126	8.5 (19.9)	64.3% (81)		2.4% (3)	33.3% (42)		
33-34	16	-5.9 (20.7)	18.8% (3)		0% (0)	81.3% (13)		

Tabla 25 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes nasal y temporal en función de la edad gestacional

2.4.2 Patrón de grosor de la CFNRp y peso al nacer

En el grupo pretérmino, al analizar el peso al nacer, observamos como existen diferencias en el patrón cuando agrupamos cada 250 g de peso al nacer ($p=0.017$) siendo en los niños nacidos con menos de 750 g el patrón más frecuente es el ISTN (25%) y el SITN (25%), mientras que en los nacidos con más de 1501 g el más frecuente es el patrón ISNT (31.3%). También observamos diferencias entre los niños con adecuado peso para EG y los PEG $p=0.049$. Las frecuencias de los patrones se detallan en la tabla 26.

Patrón de la Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar								
		n (ojos)	ISNT	SINT	ISTN	SITN	Otro	p
Peso al nacer, gramos	< 750	32	18.8% (6)	15.6% (5)	25% (8)	25% (8)	15.6% (5)	0.017
	751-1000	26	23.1% (6)	11.5% (3)	42.3% (11)	19.2% (5)	3.8% (1)	
	1001-1250	82	25.6% (21)	23.2% (19)	20.7% (17)	15.9% (13)	14.6% (12)	
	1251-1500	36	30.6% (11)	11.1% (4)	22.2% (8)	13.9% (5)	22.2% (8)	
	> 1501	32	31.3% (10)	18.8% (6)	28.1% (9)	9.4% (3)	12.5% (4)	
	<1000	58	20.7% (12)	13.8% (8)	32.8% (19)	22.4% (13)	10.3% (6)	0.2
>1001	150	28% (42)	19.3% (29)	22.7% (34)	14% (21)	16% (24)		
Peso para edad gestacional	Adecuado	264	26.8% (45)	17.3% (29)	29.2% (49)	14.3% (24)	12.5% (21)	0.049
	PEG	40	22.5% (9)	20.0% (8)	10.0% (4)	25% (10)	22.5% (9)	

Tabla 26 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en función del peso al nacer

Al estudiar en detalle el patrón en función del peso al nacer, observamos que no existen diferencias para IS al agrupar cada 250 d de PN, ni al agrupar en <1000 g y > 1001 g, ni tampoco al estudiar los niños con adecuado peso para EG frente a los PEG ($p \geq 0.4$). La frecuencia de los patrones se detalla en la tabla 27.

Patrón de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar (detalle inferior y superior)								
		n (ojos)	I-S Media (DE)	p	I>S % (n)	I=S % (n)	S>I % (n)	p
Peso al nacer, gramos	< 750	32	10.9 (30.2)	0.4	56.3% (18)	0% (0)	43.8% (14)	0.7
	751-1000	26	5.0 (15.8)		65.4% (17)	3.8% (1)	30.8% (8)	
	1001-1250	82	8.1 (19.9)		57.3% (47)	6.1% (5)	36.6% (30)	
	1251-1500	36	15.4 (25.8)		69.4% (25)	5.6% (2)	25% (9)	
	> 1501	32	10.7 (19.9)		68.8% (22)	3.1% (1)	28.1% (9)	
	<1000	58	8.3 (24.8)	0.5	60.3% (35)	1.7% (1)	37.9% (70)	0.4
>1001	150	10.4 (21.5)	0.5	62.7% (94)	5.3% (8)	32% (48)	0.4	
Peso para edad gestacional	Adecuado	264	10.1 (21.56)	0.7	63.7% (107)	4.2% (7)	32.1% (54)	0.6
	PEG	40	8.8 (26.1)		55% (22)	5% (2)	40% (16)	

Tabla 27 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes superior e inferior en función del peso al nacer

Al estudiar la sección NT del patrón, vemos como en este caso sí existe deferencia en la frecuencia de los patrones al agrupar los niños en nacidos con menos de 1000 g frente a los de más de 1001g ($p < 0.02$). En los niños nacidos con más de 1001 g el patrón más frecuente es el N>T en el 56.7%; sin embargo, en los niños con menos de 1000 g al nacer el patrón más frecuente es T>N con un 62.1%. El resto de patrones se detallan en la tabla 28.

Patrón de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar (detalle nasal y temporal)								
		n (ojos)	N-T Media (DE)	p	N>T % (n)	N=T % (n)	T>N % (n)	p
Peso al nacer, gramos	< 750	32	-12. (23.7)	<0.001	37.5% (12)	0% (0)	62.5% (20)	0.3
	751-1000	26	-9.4 (24.9)		38.5% (10)	0% (0)	61.5% (16)	
	1001-1250	82	2.8 (21.2)		53.7% (44)	2.4% (2)	43.9% (36)	
	1251-1500	36	12.5 (22.8)		63.9% (23)	0% (0)	36.1% (13)	
	> 1501	32	6.2 (18.2)		56.3% (18)	3.1% (1)	40.6% (13)	
	<1000	58	-10.9 (24.1)	<0.001	37.9% (22)	0% (0)	62.1% (36)	0.02
>1001	150	5.8 (21.3)	<0.001	56.7% (85)	2% (3)	41.3% (62)	0.02	
Peso para edad gestacional	Adecuado	264	4.3 (23.2)	0.6	58.3% (154)	1.1% (3)	40.5% (107)	0.1
	PEG	40	2.5 (18.89)		47.5% (19)	5% (2)	47.5% (19)	

Tabla 28 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes nasal y temporal en función del peso al nacer

2.4.3 Eventos adversos perinatales

Al fijarnos en el patrón en función de los eventos adversos perinatales, solo observamos un cambio en el patrón estadísticamente significativo en los niños que presentaron DBP y en los que precisaron de oxígeno domiciliario. En los niños que no presentaron DBP el 26.1% presentaron el patrón ISNT, mientras el 35% de los que sí tuvieron DBP presentaron el patrón ISTN y otro 35% el patrón SITN ($p=0.03$). En los niños que no precisaron oxígeno domiciliario el 27% presentaron el patrón ISNT, mientras el 62.5% de los que si necesitaron oxígeno domiciliario presentaron el patrón SITN ($p 0.006$). El resto de los datos se presentan en la figura 23 y en la tabla 29 y en la figura 23.

Patrón Capa de Células Nerviosas de la Retina peripapilar								
		n(ojos)	ISNT	SINT	ISTN	SITN	Otro	p
Retinopatía de la prematuridad	No	174	26.4% (46)	19.5% (34)	23% (40)	14.9% (26)	16.1% (28)	0.2
	No tratada	28	28.6% (8)	10.7% (3)	32.1% (9)	25% (7)	3.6% (1)	
	Tratada	5	0%(0)	0%(0)	66.7%(4)	16.7% (1)	16.7% (1)	
Sepsis	No	174	25.9% (45)	18.4% (32)	25.3% (44)	15.5% (27)	14.9% (26)	0.9
	Si	34	26.5% (9)	14.7% (5)	26.5% (9)	20.6% (7)	11.8% (4)	
Shock	No	200	26.0% (52)	17.0% (34)	25.0% (50)	17.0% (34)	15.0% (30)	0.3
	Si	8	25.0% (2)	37.5% (3)	37.5% (3)	0% (0)	0% (0)	
Cirugía neonatal	No	172	25.6% (44)	19.2% (33)	25.0% (43)	16.3% (28)	14.0% (24)	0.8
	Si	36	27.8% (10)	11.1% (4)	27.8% (10)	16.7% (6)	16.7% (6)	
Enterocolitis necrotizante	No	206	26.2% (54)	18.0% (37)	24.8% (51)	16.5% (34)	14.6% (30)	0.2
	Si	2	0% (0)	0% (0)	100% (2)	0% (0)	0% (0)	
Displasia broncopulmonar	No	188	26.1% (49)	19.7% (37)	24.5% (46)	14.4% (27)	15.4% (29)	0.03
	Si	20	25.0% (5)	0% (0)	35.0% (7)	35.0% (7)	5.0% (1)	
Oxígeno domiciliario	No	200	27.0% (54)	18.5% (37)	25.5% (51)	14.5% (29)	14.5% (29)	0.006
	Si	8	0% (0)	0% (0)	25.0% (2)	62.5% (5)	12.5% (1)	
Corticoides postnatales	No	198	25.8% (51)	18.2% (36)	26.3% (52)	15.7% (31)	14.1%(28)	0.6
	Si	10	30.0% (3)	10.0% (1)	10.0% (1)	30.0% (3)	20.0% (2)	
Lesión cerebral grave	No	184	27.2% (50)	17.9% (33)	24.5% (45)	16.3% (30)	14.1% (26)	0.8
	Si	24	16.7% (4)	16.7% (4)	33.3% (8)	16.7% (4)	16.7% (4)	

Tabla 29 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en función de los eventos adversos perinatales.

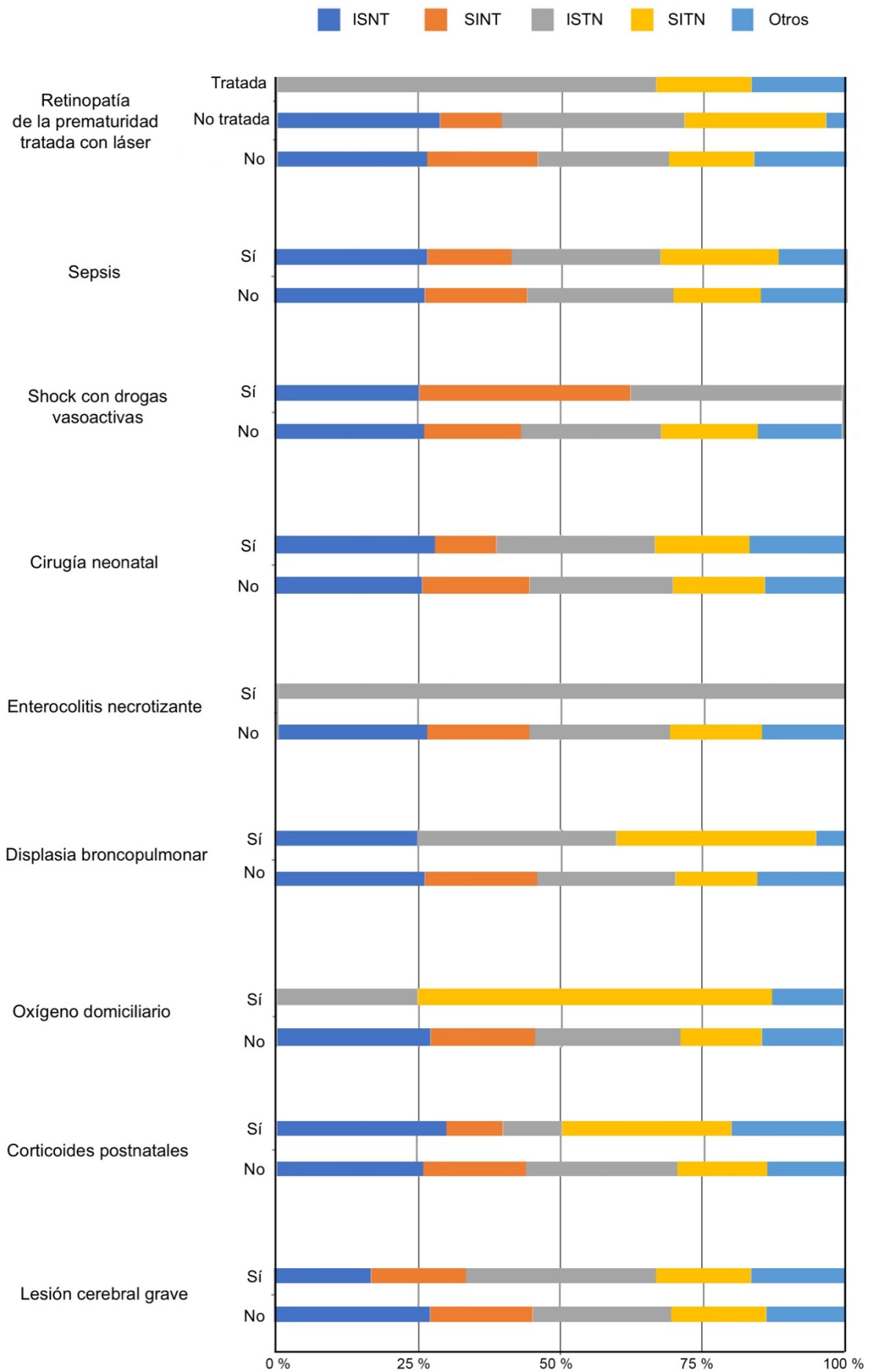


Figura 23 Patrón ISNT de la CFNRp en función de los eventos perinatales

Al analizar el patrón en detalle en función de los eventos adversos observamos que los sectores superior e inferior solo presentaron diferencia en la variable oxígeno domiciliario, siendo el patrón más frecuente que el cuadrante inferior (I) sea mayor que el superior (S) en los niños sin necesidad de oxígeno en el 63.5% y en los niños que si lo necesitaron S>I en el 75%. Para el resto de variables no se observó diferencia en los sectores inferior y superior ($p \geq 0.4$). Los valores se detallan en la tabla 30.

Patrón de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar (detalle inferior y superior)								
		n (ojos)	I-S Media (DE)	p	I>S	I=S	S>I	p
Retinopatía de la prematuridad	No	202	9.9 (22.5)	0.8	61.9% (125)	4.5% (9)	33.7% (68)	0.8
	Si	6	7.7 (22.4)		66.7 (4)	0% (0)	33.3% (2)	
Sepsis	No	174	9.2 (21.9)	0.4	61.5% (107)	5.2% (9)	33.3% (58)	0.4
	Si	34	12.9 (25.3)		64.7% (22)	0% (0)	35.3% (12)	
Shock	No	200	10.1 (22.7)	0.4	62.0% (124)	4.5% (9)	33.5% (67)	0.8
	Si	8	2.75 (12.7)		62.5% (5)	0% (0)	37.5% (3)	
Cirugía neonatal	No	172	9.8 (22.3)	0.9	61.6% (58)	4.7% (8)	33.7% (58)	0.9
	Si	36	9.8 (22.3)		63.9% (23)	2.8% (1)	33.3% (12)	
Enterocolitis necrotizante	No	206	9.8 (22.5)	0.7	61.7% (127)	4.4% (9)	34.0% (70)	0.5
	Si	2	16.0 (14.1)		100%(2)	0% (0)	0% (0)	
Displasia broncopulmonar	No	188	10.3 (23.0)	0.4	61.7% (116)	4.8% (9)	33.5% (63)	0.6
	Si	20	5.5 (16.6)		65.0% (13)	0% (0)	35.0% (7)	
Oxígeno domiciliario	No	200	10.5 (22.5)	0.0	63.5% (127)	4.5% (9)	32.0% (64)	0.04
	Si	8	-7.4 (11.3)	3	25.0% (2)	0% (0)	75.0% (6)	
Corticoides postnatales	No	198	9.6 (21.8)	0.7	62.6% (124)	4.5% (9)	32.8% (65)	0.5
	Si	10	13.5 (34.4)		50.0% (5)	0% (0)	50.0% (5)	
Lesión cerebral grave	No	184	10.1 (22.4)	0.6	62.5% (115)	4.3% (8)	33.2% (61)	0.9
	Si	24	8.0 (23.2)		58.3% (14)%	4.2% (1)	37.5% (9)	

Tabla 30 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes superior e inferior en función de los eventos adversos perinatales

Para los eventos adversos ROP tratada, DBP y necesidad de oxígeno domiciliario existió una diferencia en el patrón más frecuente en función de haber tenido o no el evento. Los niños que no tuvieron ROP presentaron N>T en el 54%, los que tuvieron ROP, pero sin precisar tratamiento laser tuvieron en un 42.9% N>T y los que si precisaron de tratamiento laser el 100% presentó T>N ($p=0.01$). Los niños sin DBP presentaron en un 54% N>T, mientras que los que sí lo padecieron el patrón más frecuente (75%) fue T>N ($p=0.03$). Del mismo

modo los niños que no precisaron oxígeno domiciliario tuvieron como patrón más frecuente N>T en el 53.5% siendo T>N en el 100% de los niños que si lo precisaron (p=0.01). Los resultaos se detallan en la tabla 31.

Patrón de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar (detalle nasal y temporal)								
		n (ojos)	N-T Mean (DE)	p	N>T	N=T	T>N	p
Retinopatía de la prematuridad	No	202	2.4 (22.1)	<0.001	53% (107)	1.5% (3)	45.5% (92)	0.03
	Si	6	-39.0 (28.4)		0% (0)	0% (0)	100% (6)	
Sepsis	No	174	3.0 (22.0)	0.009	52.3% (91)	1.7% (3)	46.0% (80)	0.6
	Si	34	-8.3 (27.3)		47.1% (16)	0% (0)	52.9% (18)	
Shock	No	200	1.0 (23.5)	0.6	51.0% (102)	1.5% (3)	47.5% (95)	0.8
	Si	8	5.3 (17.9)		62.5% (5)	0% (0)	37.5% (3)	
Cirugía neonatal	No	172	1.8 (20.9)	0.5	51.7% (89)	1.2% (2)	47.1% (81)	0.8
	Si	36	-1,8 (32.5)		50.0% (18)	2.8% (1)	47.2% (17)	
Enterocolitis necrotizante	No	206	1.2 (23.4)	0.7	51.9% (107)	1.5% (3)	46.6% (96)	0.3
	Si	2	-5.5 (3.5)		0% (0)	0% (0)	100% (2)	
Displasia broncopulmonar	No	188	3.0 (22.5)	<0.001	54.3% (102)	1.6% (3)	44.1% (83)	0.03
	Si	20	-16.6 (23.4)		25.0% (5)	0% (0)	75.0% (15)	
Oxígeno domiciliario	No	200	2.4 (22.5)	<0.001	53.5% (107)	1.5% (3)	45% (90)	0.009
	Si	8	-29.8 (23.0)		0% (0)	0% (0)	100% (8)	
Corticoides postnatales	No	198	0.8 (23.0)	0.4	51.5% (102)	1.0% (2)	47.5% (94)	0.07
	Si	10	7.8 (28.9)		50.0% (5)	10.0 % (1)	40.0% (4)	
Lesión cerebral grave	No	184	2.0 (22.4)	0.2	52.2% (96)	1.6% (3)	46.2% (85)	0.7
	Si	24	-5.2 (29.0)		45.8% (11)	0% (0)	54.2% (13)	

Tabla 31 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes nasal y temporal en función de los eventos adversos perinatales

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Discusión sobre el estudio del Complejo de células Ganglionares de la Retina

En este estudio, evaluamos las medidas de espesor de CCG medidas mediante OCT en niños de 4 a 8 años. Encontramos que la prematuridad se asoció con GCL-IPL y mRNFL más delgados. Los niños prematuros tuvieron valores de CCG más bajos que los niños a término. En el grupo de prematuros, GCL-IPL y mRNFL fueron más delgados en niños con menor edad gestacional o peso al nacer. Además, la lesión cerebral grave, el shock que requería fármacos vasoactivos y el tratamiento con corticosteroides posnatales se relacionaron con un mayor adelgazamiento del CCG.

La edad cronológica a la que estudiamos a los pacientes es comparable al resto de estudios que encontramos en la literatura excepto uno que se realizó en adultos(84).

En la tabla 32 se muestran los estudios disponibles en la literatura que abordan el tema del grosor del CCG y la prematuridad.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la MAVC entre los niños prematuros y los nacidos a término, y no hubo correlación entre el grosor de la CCG y la MAVC. Otros estudios encontraron una peor visión en el grupo de prematuros, pero no hubo correlación con el grosor de GCL-IPL(85).

Al igual que en nuestro estudio, Wang no encontró correlación entre el grosor retiniano y la MAVC en el grupo de prematuros con ROP(86). Raffa y col. tampoco encontró relación entre el grosor de CFNRm y la MAVC(87).

Fieß y col. en un análisis multivariante de la MAVC ajustada por ROP, EG, sexo, edad, EE y longitud axial (LA), encontraron que el adelgazamiento de la zona interna de GCL-IPL (a 1000 μm de distancia de la fóvea) se asoció con una mejor visión mientras que el aumento del grosor de mRNFL en la misma área se asoció con una visión peor(88).

Autor	Año	Población pretérmino	Población control	OCT
Wang(86)	2012	44 RNPT con ROP regresada EG < 32 s. 26 de ellos con OCT • ROP 24 - 28s • ROP 29 - 32 s Edad de estudio 10.6±3.3 años	60 niños sanos RNT (EG 35 -42 s) Finalmente estudiaron 56 Edad de estudio: 9.6 ± 3.3 años	Spectralis FD-OCT
Yanni(85)	2012	Niños RNPT con EG 23 - 27 s. 24 pacientes • NO ROP 4 • ROP-NT 5 • ROP-T 15 Edad de estudio 10.1 ± 3 años	34 controles RNT Edad de estudio: 9.2 ± 2.8 años	Spectralis SD-OCT
Pueyo(89)	2015	60 RNPT • 33 de 32 - 36 s • 17 de < 32 s sin ROP EG media 29.7 s • 10 < 32 s con ROP y EG media 27.8 s Edad estudio 4 -14 años	114 controles. RNT Edad estudio: 4 - 13 años	Cirrus SD-OCT
Raffa(87)	2016	RNPT EG (32-36+6) Ninguno con ROP • 78 niños estudiados a los 5.5 años • 50 niños estudiados a los 8 años (12 PEG y 38 con adecuado peso)	43 controles. RNT Edad estudio: 8 años	3D- OCT Topcon SD-OCT
Feiß(88)	2017	173 RNPT EG ≤ 32 • 136 No ROP: 99 de 29 - 32 s y 37 < 28 s • 37 con ROP: 11 de 29 - 32 s y 26 < 28 s Edad de estudio: 4 - 10 años	224 niños RNT Edad al estudio: 4 - 10 años	Spectralis SD-OCT
Lee(91)	2017	21 RNPT con ROP-T (laser o bevacizumab) • EG 26.2 ± 2.1 (23 - 36) • PN 919.4 41 ojos: 6 ROP 2 plus y 35 ROP 3 plus Edad de estudio 9.6 ± 2.5 años	17 niños RNT. EG 39.0±1.7 (37-41) Edad de estudio: 8.4 ± 1.7 años	Optovue SD-OCT
Pueyo(93)	2017	25 niños PEG con EG 34.7 ± 4.5 s Edad al estudio: 10.65 ± 2.25 años	24 niños RNT Edad al estudio: 10.48 ± 2.5 años	Cirrus SD-OCT
Balasubramanian(84)	2018	Adultos RNPT < 26 s 208 ojos de 101 pacientes • ROP-T: 24.7 ± 0.8 s (13%) • ROP-NT: 25.1 ± 0.7 s (37%) • NO ROP: 25.0 ± 0.9 s (50%) Edad de estudio: 16 - 20 años	Adultos sanos sin patología ocular nacidos a término 128 ojos de 64 pacientes Edad de estudio: 16 - 20 años	Spectralis SD-OCT
Rosén(90)	2020	89 RNPT EG 23-26 s Edad estudio 6.5 años	92 niños RNT Edad de estudio 6.5 años	Cirrus HD-OCT
Ortueta(99)	2021	101 RNPT EG ≤34 • 9 de 33 - 34 s EG • 59 de 28 - 32 s EG • 33 de 24 - 27 s EG Edad de estudio 4 - 8 años	49 niños RNT Edad de estudio: 4 - 8 años	3D- OCT Topcon SD-OCT

RNPT: recién nacido pretérmino, RNT: recién nacido a término, EG: Edad Gestacional, PEG: Pequeño para edad gestacional, PN: Peso al nacer, ROP: Retinopatía de la prematuridad, ROP-NT: Retinopatía de la prematuridad no tratada, ROP-T: Retinopatía de la prematuridad tratada, OCT: Tomografía de coherencia óptica, CGR-CPI: capa de células ganglionares de la retina-capax plexiforme interna, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, CCG: complejo de células ganglionares

Tabla 32 Comparativa de los estudios que valoran el Complejo de células ganglionares de la retina. Se detalla año de publicación, autor, característica de la población pretérmino, característica de la población control y aparato de tomografía de coherencia óptica

Efecto de la edad gestacional

La EG es el factor más estudiado en la literatura ya que representa a la prematuridad per se. Existe una gran heterogeneidad en el grosor del CCG en función de la edad gestacional en los diferentes estudios.

En nuestro estudio encontramos que los niños prematuros con una edad gestacional más baja tenían una CGR-CPI y CFNRm más delgadas. Este adelgazamiento fue más notorio en los niños nacidos antes de la semana 28 de edad gestacional, siendo nuestros resultados consistentes con los comunicados por Fieß et al(88) que objetivó un adelgazamiento de CGR-CPI a 1000 y 2000 μm de distancia de la fovea en niños con EG menor de 28 semanas al hacer un análisis multivariante. Este adelgazamiento no se objetivó en niños con EG 29-32 semanas al compararlos con el control de niños a término.

En nuestro estudio los niños de 33-34 semanas de EG, aunque la CGR-CPI sí que mantenía el engrosamiento al aumentar la EG, presentaron un adelgazamiento de la CFNRm. Este comportamiento se deba probablemente al hecho de que todos fueron PEG y se comentará en el siguiente apartado.

Pueyo y col. Objetivaron una CFNRm y CGR-CPI más fina en niños con antecedente de prematuridad comparado con controles nacidos a término. Los niños prematuros en este estudio tuvieron grosores más finos si nacieron con menos de 32 semanas de EG comparados con los nacidos en las semanas 32 a 36 de EG(89).

Otros autores encontraron mayores grosores del CCG en niños prematuros comparados con los controles nacidos a término al ser estudiados con edades entre 16-20 años. No se estratificó a los niños prematuros en función de la EG en este estudio(84).

En el estudio de Yanni y col. se encontró un aumento del grosor de la CGR-CPI en la fovea y a 400 μm de la misma(85). Rosén y col. también encontraron una CGR-CPI más gruesa en prematuros que en controles, este autor tampoco analizó el grupo pretérmino estratificado por EG(90).

Otro estudio(87) objetivó una CFNRm más gruesa solo en algunos sectores de las áreas definidas por la ETDRS.

Otros estudios solo analizaron niños con antecedente de prematuridad y ROP. En uno de ellos los niños nacidos antes de la semana 28 de EG tuvieron CGR-CPI y CFNRm más gruesas que los controles y los niños nacidos entre la semana 29 y 32 la CGR-CPI también fue más gruesa(86). Otro autor observó mayores grosores en el CCG en niños con antecedente de ROP tratada con ablación láser o inyección intravítrea de Bevacizumab(91). En estos dos últimos estudios es difícil asegurar si el mayor grosor se debe a la menor EG exclusivamente o si es resultado de haber tenido ROP.

Efecto del peso al nacer

La siguiente variable más estudiada en la literatura es el peso al nacer, aunque no es valorada en todos los estudios. En niños con adecuado peso para su EG la variable EG y peso al nacer están correlacionadas; sin embargo, esto no ocurre en los niños que son PEG. Según el peso para una EG determinada podemos hablar de adecuado peso para EG (peso en percentil 10-90), pequeño para EG (PEG) definido como peso entre percentil 3 y 10 y muy pequeño para EG definido como peso por debajo percentil 3 (92).

En nuestro estudio observamos como a mayor peso al nacer aumenta tanto la CGR-CPI como la CFNRm. El bajo peso al nacer se relacionó con una CFNRm más fina en el análisis univariante que se mantuvo en el análisis ajustado y multivariante para la CFNRm superior y total. Cabe destacar que, en nuestro estudio, observamos que los niños nacidos en la semana 33-34, presentaron una reducción en la CFNRm superior y total en el análisis multivariante. En la CGR-CPI total se objetivó un adelgazamiento en el análisis ajustado, pero este no se mantuvo en el análisis multivariante. Este grupo de niños se incluyeron en el protocolo de seguimiento por cumplir solo el requisito de pesar menos de 1500 gramos al nacer y eran todos PEG y esta peculiaridad en el grosor de la CFNRp es debido a su bajo peso al nacer.

Existen dos estudios que encontraron resultados similares a los nuestros, en el estudio de Pueyo y col.(89), el 26 % del total de la muestra (niños a término y RNPT) fueron PEG (peso al nacer por debajo del percentil 10), siendo el 62%

niños con un peso por debajo del percentil 3. Ser PEG se asoció con adelgazamiento de la CFNRm media y también de la CGR-CPI media y mínima(89).

Este mismo grupo realizó otro estudio para analizar el efecto del bajo peso en el CCG en el que pudieron constatar que ser PEG estaba relacionado con una CGR-CPI más adelgazada que en controles.(93)

Raffa y col. no encontraron variaciones en el grosor de la CFNRm en los niños RNPT que habían sido PEG al compararlo con el grupo control de niños nacidos a término. En este estudio el 24% de los RNPT fueron PEG(87).

Efecto de la retinopatía de la prematuridad

En este estudio no encontramos variaciones en el grosor de la CFNRm en función de la ROP pero si una reducción en el grosor de CGR-CPI en el análisis bivalente en niños con ROP (tanto no tratados como tratados). Este efecto no se mantuvo en el análisis multivariante, por lo que no podemos justificar esa variación en el grosor por la ROP de forma independiente al resto de factores. De igual forma Fieß y col.(88) no encontraron diferencia de grosor en la CGR-CPI o en la CFNRm que se explicara por la presencia de ROP de forma independiente a la EG. Yanni y col. tampoco encontraron diferencia en función de la variable ROP ni de la variable ROP tratada con láser ablativo periférico(85). Los autores señalan que el hecho de haber contado con una muestra pequeña podría haber influido en no haber encontrado diferencias.

Pueyo y col.(89) tampoco observaron diferencias en los grosores del CCG en niños con antecedente de ROP sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, los niños con antecedentes de ROP tratada con fotocoagulación con láser diodo sí presentaron menores grosores en el cuadrante nasal y superior de la CFNRm y grosores aumentados en el cuadrante temporal de la misma, así como grosores más finos de la CGR-CPI(89).

Balasubramanian y col. observaron que el haber tenido como antecedente ROP con necesidad de tratamiento, tanto crioterapia como ablación con láser, suponía un engrosamiento de la CGR al compararlo con los pacientes que presentaron ROP sin necesidad de tratamiento(84). Otro autor encontró mayor grosor en los niños prematuros con antecedente de ROP grave tratada comparado con los niños con ROP leve o sin ROP(90). Tanto Wang y col. como Lee y col. encontraron mayores grosores del CCG en los niños prematuros con ROP al compararlos con el grupo control de niños nacidos a término. Sin embargo estos dos autores incluyeron solo niños RNPT con antecedente de ROP, por lo que resulta difícil discernir si el mayor grosor de la CGR-CPI y CFNRm frente al grupo de niños nacidos a término se debe a la prematuridad o a la ROP(86,91).

Efecto de los factores adversos

En la literatura son escasos los estudios que analizan el efecto que los factores adversos perinatales tienen en el CCG; sin embargo, sí que son más abundantes los estudios que analizan el efecto de ciertos eventos adversos sobre el SNC. En el estudio de Shah y col. la infección considerada como sepsis o NEC se relacionó con menor volumen cerebral y ventriculomegalia; cabe resaltar que los niños que tenían sepsis o NEC recibieron corticosteroides posnatales con mayor frecuencia(18). En otros estudios, el uso de corticosteroides posnatales se consideró predictor de un peor resultado cognitivo(94).

En nuestro estudio, no encontramos una relación estadísticamente significativa entre el grosor del CCG y la infección. Sin embargo, los corticosteroides posnatales sí que se asociaron con GCR-CPI y CFNRm más delgadas que los niños prematuros sin este tratamiento. El uso de corticosteroides posnatales se ha asociado con efectos adversos neurológicos a largo plazo, como parálisis cerebral o un examen neurológico alterado. Se postula que la dexametasona también podría afectar al nervio óptico como parte del cerebro inmaduro, no obstante, los mecanismos que subyacen a la asociación entre el uso de corticosteroides posnatales y su efecto en el cerebro en desarrollo aún deben dilucidarse(95–98).

En cuanto a los estudios sobre el CCG, en la inmensa mayoría solo se tuvo en cuenta la EG, el peso al nacer y la ROP.

El grupo de Pueyo y col. sí estudió estos factores en dos trabajos distintos. En el primero, estudiaron los eventos adversos perinatales en una variable combinada (eventos perinatales adversos) y no se proporcionó información detallada para cada evento(89). La variable combinada incluía pre-eclampsia materna, eventos hipóxicos cerebrales, eventos inflamatorios, anemia, displasia broncopulmonar, apneas, hemorragia intraventricular y ROP tratada. Los eventos hipóxico-isquémicos cerebrales y la infección se asociaron con una disminución del grosor de CFNRm en un análisis multivariante ajustado por EG, peso al nacer, percentil de peso al nacer, madre fumadora y eventos adversos perinatales. A pesar de tener una muestra no muy numerosa; 60 niños prematuros de los cuales solo 27 nacieron con menos de 32 semanas, los autores concluyen que ciertos eventos adversos que se relacionan con la gravedad sistémica de los niños en el periodo neonatal pueden afectar el grosor del CCG por daño en el soma de la célula ganglionar.

En el segundo trabajo, analizaron el efecto sobre el grosor del CCG de la lesión cerebral medida por resonancia magnética en niños PEG. No encontraron una correlación directa entre grosor del CCG y el volumen cerebral, pero sí observaron menor volumen cerebral total, disminución de volumen de sustancia blanca y sustancia gris y disminución del volumen de ciertas regiones (lóbulos temporal y parietal, tálamo, putamen, núcleo caudado y pálido e hipocampo) en los niños con valores extremos del grosor de CGR-CPI (mayor o igual del percentil 5 de la población pediátrica)(93). Los autores sugieren que el CCG podría ser un biomarcador de daño cerebral.

Siguiendo esta idea, Rose y col.(90) objetivaron una CGR-CPI más fina en los niños con hemorragia intraventricular (HIV) severa que en los que la presentaron leve o no tuvieron HIV. En nuestro estudio(99) encontramos resultados en esta misma línea al analizar varios eventos adversos por separado. El grosor de CGR-CPI se redujo en los niños que presentaron lesión cerebral grave frente a los que no tuvieron o la presentaron de forma leve. Al analizar otros eventos adversos también encontramos un menor grosor en CGR-CPI en niños que se habían

sometido a cirugía neonatal, que habían recibido corticosteroides posnatales, que presentaron DBP, shock con uso de drogas vasoactivas o ROP (tanto no tratados como tratados) en comparación con los niños prematuros que no sufrieron estos eventos. El grosor de la CFNRm también fue más fino en los niños que sufrieron cirugía neonatal, DBP, shock con uso de drogas vasoactivas, corticosteroides posnatales o lesión cerebral grave en comparación con los niños prematuros sin estos factores. En el análisis multivariante ajustado por sexo, edad, equivalente esférico, semanas de EG y ser PEG se vio que los corticosteroides posnatales y la lesión cerebral grave se asociaron de forma independiente con un adelgazamiento de la CGR-CPI en el grupo de prematuros. El shock con uso de drogas vasoactivas se asoció de forma independiente con el adelgazamiento total de la CFNRm en el grupo de prematuros(99).

2. Discusión sobre el estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar

En este estudio, analizamos el grosor de la CFNRp medido mediante OCT en niños de 4-8 años. Encontramos que los niños pretérmino presentan una CFNRp más fina que los niños a término y, dentro del grupo pretérmino, este adelgazamiento se acentúa a menor EG y PN. Hemos encontrado que ciertos eventos adversos perinatales como la lesión cerebral grave, la NEC y el tratamiento con corticoides postnatales se asocian con menor grosor de la CFNRp global en el análisis multivariante.

La edad cronológica en nuestro estudio es similar a la del resto, excepto en uno que está realizado en el periodo neonatal, en las semanas 37-42 de edad postmenstrual (EPM) (100). En la tabla 33 se muestran los estudios que analizan el grosor de la CFNRp y su relación con la prematuridad.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la MAVC entre los niños prematuros y los nacidos a término, y no hubo correlación entre el grosor de la CFNRp y la MAVC. Estos resultados van en consonancia con los encontrados por otros grupos(101,102), que aunque sí objetivaron peor visión en niños prematuros no se relacionó con el grosor de la CFNRp. Sin embargo, dos autores sí encontraron peor visón a menor grosor de CFNRp(103), siendo este adelgazamiento solo en el sector temporal en uno de ellos(40).

Autor	Año	Población prematura	Población control	OCT
Wang(104)	2006	The Sydney Childhood Eye Study (n no especificada) Edad de estudio 6 años	The Sydney Childhood Eye Study (n no especificada) Edad de estudio 6 años	Stratus OCT
Tariq(105)	2011	149 RNPT • 19 EG ≤ 32 s • 11 EG 33-36 s Edad de estudio 12 años	1607 > 37 s EG Edad de estudio 12 años	Stratus OCT
Akerblom(101)	2012	62 RNPT con EG ≤ 32 s • 34 NO ROP • 20 ROP leve • 8 ROP severa o ROP-T Edad media de estudio 8.6 años (5-16 años)	54 niños sanos RNT > 37 s y > 2500 g Edad media de estudio 10.1 años (5-16 años)	Stratus OCT 3
Wang (106)	2012	25 RNPT con EG < 32 s. 17 con ROP y 8 sin ROP • 14 EG 24-27 s • 11 EG 29-31 s Edad de estudio 10.6±3.7 años	54 niños sanos RNT >37 s EG Edad 9,8 (5-18)	spectralis SD-OCT
Glass (107)	2014	6 RNPT EG 23-37 s Edad media de estudio 12 años (8 a 15 años)	Base de datos para Cirrus (344 niños blancos de 8-15 años)	Cirrus SD-OCT
Pueyo(89)	2015	60 RNPT • 33 de 32 - 36 s • 17 de < 32 s sin ROP EG media 29.7 s • 10 < 32 s con ROP y EG media 27.8 s Edad estudio 4 -14 años	114 controles. RNT Edad estudio: 4 - 13 años	Cirrus SD-OCT
Park(102)	2015	50 RNPT con EG <35 s Edad de estudio 4-14 años	58 niños sanos RNT ≥37 s Edad de estudio 4-14 años	Spectralis SD-OCT
Rothman(100)	2015	57 RNPT con EG media 25.9s, y PN medio 831g. Edad media de estudio semana 37-42 EPM	50 niños sanos RNT con EG media 39.2s y PN medio 3356 g. Edad media de estudio semana 37-42 EPM	Handheld SD-OCT
Lee(91)	2018	21 RNPT con ROP-T (41 ojos → 37 laser y 4 laser + BIV) Edad de estudio 9.6±2.5 años	17 a término --> 34 ojos Edad de estudio 8.4±1.7 años	Optovue SD-OCT
Kivanc (108)	2017	26 RNPT con EG 27-31s con adecuado peso para EG: • 8 con peso < 1000g • 10 con peso 1000-1500g • 8 con peso 1500-2500g Edad de estudio 7.5 +2.3	No hay control	RTVue-100 Fourier OCT
Fieß (103)	2017	193 RNPT con EG ≤ 32 s • 111 EG 29-32 sin ROP • 41 EG < 28 s sin ROP • 41 EG < 32 s con ROP Edad de estudio 4-10 años	236 niños sanos RNT ≥37 s EG Edad de estudio 4-10 años	Spectralis SD-OCT
Fieß(109)	2018	106 RNPT con EG ≤ 32 s con exploración neurológica y seguimiento a los 2 años • 51 EG 29-32 sin ROP • 31 EG < 28 s sin ROP • 24 EG < 32 s con ROP Edad de estudio 4-10 años	No hay control	Spectralis SD-OCT

RNPT: recién nacido pretérmino, RNT: recién nacido a término, EG: Edad Gestacional, EPM: edad postmenstrual, PN: Peso al nacer, ROP: Retinopatía de la prematuridad, ROP-NT: Retinopatía de la prematuridad no tratada, ROP-T: Retinopatía de la prematuridad tratada, BIV: Bevacizumab intravítreo, OCT: Tomografía de coherencia óptica.

Tabla 33 Comparativa de los estudios que valoran la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar. Se detalla año de publicación, autor, característica de la población pretérmino, característica de la población control y aparato de tomografía de coherencia óptica

Efecto de la edad gestacional

Al igual que ocurre al analizar el CCG, la variable más ampliamente estudiada al analizar la CFNRp es la EG.

En nuestro estudio objetivamos un adelgazamiento del grosor de la CFNRp en el grupo pretérmino al compararlo con el grupo a término.

Este adelgazamiento en los grosores del grupo pretérmino frente al a término va en concordancia con otros estudios(100,102,103,105–107). Nosotros objetivamos un adelgazamiento del 13.6% en la CFNRp global siendo el sector más adelgazado el nasal con un 19.4% menos de grosor en el grupo pretérmino, el mayor adelgazamiento del sector nasal también fue demostrado por otros autores(107). En algunos estudios se encontró adelgazamiento de todos los sectores en el grupo pretérmino frente al a término con excepción del sector temporal que fue más grueso en los pretérmino(102,106). Como diferencia, en nuestro trabajo el cuadrante temporal también fue más fino en el grupo pretérmino que en los a término; sin embargo, al analizar en subgrupos a los pretérmino sí que se encontró que el cuadrante temporal fue más grueso a menor EG y menor PN. Dentro del grupo de niños prematuros encontramos un adelgazamiento estadísticamente significativo en el grosor global, inferior, superior y nasal de los niños de 24-27 semanas de EG comparado con los de 28-32 semanas, lo que va en línea con los hallazgos de Fieß et al(103). El grupo de 33-34 semanas de EG se comporta de una manera característica, ya que el 100% de este grupo son PEG. Esto hace que los valores de grosor de CFNRp se asemejen más a los del grupo de 24-27 semanas que a los de 28-32 semanas. En el análisis ajustado se vio que por cada semana menos de EG se adelgazaba 0.9 μm el global y 2.6 μm el nasal, manteniendo la significancia en el análisis multivariante solo el adelgazamiento del sector nasal con 2.3 μm por cada semana menos de EG.

Wang y col. (106) objetivaron una correlación negativa ente EG y grosor de la CFNRp temporal ($r = -0.47$, $p = 0.009$), nosotros también vimos una tendencia a mayor grosor temporal a menor EG aunque no fue estadísticamente significativa ni en el análisis ajustado ni en el multivariante.

Efecto del peso al nacer

En referencia al peso al nacer encontramos aún más trabajos que los que hablan del efecto de la edad gestacional.

En nuestro estudio en el análisis ajustado se vio que el peso al nacer estudiado como haber sido PEG se relacionada con menor grosor inferior, nasal y global, viéndose el mayor efecto en el cuadrante nasal con un adelgazamiento de 10.5 μm , hecho que también objetivo Park y col. en su estudio(102). Este efecto se mantuvo en el análisis multivariante para los cuadrantes inferior, nasal y global con adelgazamiento de 10.7 μm , 10.9 μm y 7.2 μm respectivamente.

Estos resultados son similares a los obtenidos por Åkerblom y col.(101), Fieß y col.(103) y Wang y col.(104) quienes vieron un aumento del grosor de la CFNRp al aumentar el peso al nacer. Rothman y col.(100) también vio una relación positiva leve que fue estadísticamente significativa ($R^2=0.07$) ente el peso al nacer y la CFNRp. Tariq y col.(105) vieron que a mayor peso al nacer se medían mayores grosores de la CFNRp global y en los cuadrantes inferior, nasal y superior. Otro autor encontró grosores más finos en los cuatro cuadrantes de la CFNRp en los niños PEG aunque no fue estadísticamente significativo(93).

Park y col. (102) describieron una relación inversa entre el peso al nacer y el grosor de la CFNRp temporal, es decir, este cuadrante aumentaba su grosor en los niños con peso más bajo. Nosotros en el análisis univariante sí observamos esa tendencia, aunque no fue estadísticamente significativa. En el análisis ajustado y multivariante ya no vimos dicha tendencia.

Cabe destacar la correspondencia del efecto que el peso tiene sobre la CFNR ya que ese efecto se observó también cuando analizamos estas fibras en el CCG a nivel macular. (99)

Efecto de la retinopatía de la prematuridad

La ROP es otro factor muy estudiado al medir el grosor de la CFNRp.

En nuestro estudio observamos que los niños prematuros que precisaron de tratamiento láser para la ROP tenían un adelgazamiento estadísticamente significativo en el análisis multivariante en los cuadrantes inferior, superior y nasal de la CFNRp al comparar los niños con ROP no tratada frente a ROP tratada. El cuadrante temporal presentó la tendencia a ser más grueso en los niños que tuvieron ROP y aún más en los que precisaron de tratamiento, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p \geq 0.6$).

En la literatura encontramos distintos resultados; algunos autores también encontraron adelgazamiento en los niños con ROP severa o tratada al compararlos con los que no la tuvieron(101).

Åkerblom y col.(101) vio que el factor que más influyó en el grosor de la CFNRp del ojo derecho fue la presencia de ROP grave o con necesidad de tratamiento. Se ha postulado que este efecto puede deberse al efecto destructivo de la fotocoagulación láser en el tratamiento de la ROP e incluso que ROP graves sin necesidad de tratamiento podrían tener un efecto destructivo sobre las células ganglionares dañando sus axones.(110)

Otros autores no encontraron diferencias en el grosor en función de la variable ROP (91,103), aunque Lee y col. sí objetivó engrosamiento aislado del sector temporal(103). Park et al. encontró al realizar la correlación de Pearson una relación directa entre ROP y grosor total de CFNRp ($r=0.41$) y sector temporal ($r=0.55$) y en el análisis multivariante una relación inversa entre ROP y grosor nasal(102).

Efecto de los eventos adversos perinatales

En los estudios sobre el grosor de la CFNRp encontramos varios que analizan el efecto de la lesión cerebral; sin embargo, existe muy poco en la literatura sobre el efecto de otros eventos adversos perinatales. El hecho de que lo más estudiado sea la lesión cerebral puede deberse a que el efecto de las lesiones cerebrales sobre el nervio óptico ya se viene estudiando desde antes de la incorporación de la OCT a la práctica clínica por la relación directa que puede tener al ser el nervio óptico parte del SNC. Se relacionan las agresiones al SNC con aumentos en la excavación o hipoplasia del nervio óptico(51,111,112).

En nuestro estudio, en el análisis multivariante de los eventos adversos, se objetivó un adelgazamiento estadísticamente significativo de la CFNRp global en los niños con tratamiento con corticoides postnatales, NEC y lesión cerebral grave.

Otros autores han encontrado resultados similares; Fieß y col.(103) también encontraron adelgazamiento de la CFNRp en los niños con evento adverso en el análisis univariante aunque en este caso, no se mantuvo en el análisis multivariante. En este estudio se definió evento adverso como la presencia de al menos uno de los siguientes factores: DBP, HIV, LPV, sepsis y NEC.

Otros autores encontraron una CFNRp más fina en los niños con infección y evento hipóxico-isquémico(89).

Rothman et al. encontró grosos más finos en el cuadrante temporal y el papilo-macular en niños con antecedente de lesión cerebral estudiada con resonancia magnética cerebral(100).

Åkerblom y col. (101) no encontraron diferencias en el grosor medio de la CFNRp en los niños con complicaciones neurológicas, sin embargo en este estudio solo 8 presentaron dichas complicaciones.

3. Discusión sobre el estudio de los patrones de la CFNRp

En este apartado del estudio de CFNRp, analizamos los diferentes patrones de la CFNRp medidos por OCT en niños de 4-8 años.

Al analizar el anillo neuroretiniano en fotos de discos de sujetos normales, Jonas y col.(113) encontraron que el grosor del anillo presentaba típicamente un patrón en el que el sector inferior era el más grueso (I) seguido del superior (S), seguido del nasal (N) y por último el temporal (T), siendo este el más delgado. Posteriormente a este patrón típico se le llamó “Regla ISNT.”(114,115)

En este estudio observamos un cambio en el patrón de la CFNRp en los niños prematuros frente a los niños nacidos a término. Sobre todo, objetivamos un engrosamiento del cuadrante temporal frente al nasal que era más marcado en el grupo pretérmino a menor EG y PN.

Adicionalmente, los niños pretérmino que tuvieron ciertos eventos adversos perinatales como necesidad de oxígeno domiciliario, DBP o ROP tratada presentaron mayor grosor del sector temporal que del nasal modificándose así el patrón ISNT, siendo más frecuente el patrón ISTN.

Efecto de la edad gestacional y peso al nacer

Son pocos los estudios que analizan el efecto de la EG y el peso al nacer. Wang y col. describieron un cambio en el patrón de grosor de la CFNRp de los niños pretérmino, siendo más plano que el de los a término(106).

Nosotros también encontramos un cambio en el patrón ISNT entre los niños a término y pretérmino, debido a que en el grupo pretérmino el sector nasal se adelgaza a menor EG y menor PN, mientras que el sector temporal se engrosa. En los niños con PN de 1000 g o menos también observamos que el cuadrante nasal es más fino que el temporal en una mayor proporción. Así vemos un claro cambio en el patrón ISNT en los niños pretérmino que se acentúa a menor EG y menor PN.

Efecto de la Retinopatía de la Prematuridad y otros eventos adversos perinatales

En cuanto a los eventos adversos, Pueyo y col objetivaron que los niños pretérmino de menos de 32 semanas de EG con ROP tuvieron un patrón de CFNRp más plano que siendo más fino el cuadrante superior y nasal, con un cuadrante temporal más grueso. En nuestro estudio, los niños con ROP tratada, DBP y necesidad de oxígeno domiciliario, presentaron alteraciones en el patrón de grosor de CFNRp a expensas de tener el cuadrante temporal más grueso que el nasal, presentando un patrón ISTN en mayor proporción que los niños que no tuvieron estos eventos adversos.

4. Limitaciones del estudio

La mayor limitación de nuestro estudio es que la población se restringió a niños a los que se les pudo realizar la OCT a la edad de entre 4 y 8 años, siendo además esta imagen de una calidad adecuada. A menudo, es difícil obtener imágenes de calidad de niños con mayores alteraciones del neurodesarrollo que podrían tener potencialmente más daño en el SNC y, por lo tanto, un mayor adelgazamiento del CCG y de la CFNRp.

Además, todos los niños fueron reclutados del mismo centro y la mayoría de ellos son de origen europeo. El grupo de 33-34 semanas de EG debido a los criterios de inclusión del programa de cribado seguimiento del niño prematuro (< 32 semanas de EG o < 1500 g de peso al nacer), está seleccionado únicamente por el criterio de peso, siendo todos ellos PEG. A pesar de que en el análisis multivariante la variable se tuvo en consideración, estos hallazgos deben tomarse con cautela, debido a que la muestra de PEG es pequeña y no presenta homogeneidad con la muestra de adecuado peso para EG en cuanto a su distribución por EG. La muestra para ciertos eventos adversos como ROP tratada o NEC es también pequeña.

En este estudio no se ha tenido en cuenta la LA que puede tener influencia en las mediciones de OCT; sin embargo, se ha tenido en cuenta el EE. Se ha encontrado que la correlación entre el equivalente esférico y las medidas de OCT

es inversa a las observadas con LA(61,62,116). Nuestro estudio proporciona información novedosa sobre el papel de los factores estresantes posnatales. Sin embargo, estos resultados deben considerarse con cautela ya que, a pesar de haber realizado análisis estadísticos multivariantes, las características y eventos perinatales están estrechamente relacionados y los efectos individuales son difíciles de desentrañar. Se precisa de estudios futuros que incluyan tamaños de muestra más grandes para confirmar lo observado en este trabajo.

5. Fortalezas del estudio

La principal fortaleza de nuestro estudio es que, según nuestro conocimiento, es el primero en evaluar el papel de los eventos y tratamientos posnatales, con una evaluación separada y profunda de cada factor estresante y su efecto en el CCG y la CFNRp.

Además, brindamos información clínica detallada en términos de semanas de edad gestacional y tipos de factores estresantes posnatales, siendo la mayoría de los niños incluidos en este estudio nacidos con una edad gestacional inferior a las 32 semanas (91,1% y 92.3% en el estudio de CCG y CFNRp respectivamente) o incluso inferior a las 28 semanas (32,7% y 31.7 en el estudio de CCG y CFNRp respectivamente). Se utilizó un modelo de efectos mixtos para estudiar el ojo como unidad de análisis y evitar el sesgo por la no independencia de las medidas de un mismo participante.

Se ha tenido en consideración el posible efecto del sexo, la edad en el momento de la exploración y del equivalente esférico (63,117–119) ajustando los análisis multivariantes según estos factores.

Así mismo, hemos utilizado modelos lineales de efectos mixtos con el paciente como nivel y siendo el ojo la unidad de análisis, maximizando así el poder y precisión estadístico.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Este estudio ha demostrado que los niños prematuros tienen un CGR-CPI y CFNRm más delgados que los niños a término.
2. Entre los niños prematuros, a menor EG o menor peso al nacer encontramos CGR-CPI y CFNRm más delgados.
3. Ser PEG se relacionó con CFNRm más fina que los niños con adecuado peso para su EG.
4. Ciertos eventos adversos perinatales como las lesiones cerebrales graves, el shock con necesidad de tratamiento con drogas vasoactivas y el tratamiento con corticosteroides posnatales se relacionan con un menor grosor de CGR-CPI y CFNRm.
5. La prematuridad y sus factores adversos perinatales asociados deben tenerse en cuenta al evaluar niños y adultos con adelgazamiento de CGR-CPI o CFNRm en OCT.
6. El grosor de CCG podría usarse como un biomarcador de daño cerebral en niños prematuros.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant. 11th edition. Philadelphia: Elsevier; 2019.
2. García-Muñoz Rodrigo F, Díez Recinos AL, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN Study. *Neonatology*. 2015;107(2):120–9.
3. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, the GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Feb 23;10(Suppl 1):S1.
4. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo A, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Euro-Peristat Preterm Study Group. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*. 2013 Oct;120(11):1356–65.
5. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):223–34.
6. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr;21(2):68–73.
7. Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol*. 2019 Jun;95:42–66.
8. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247–53.
9. Zeltser LM, Leibel RL. Roles of the placenta in fetal brain development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Sep 20;108(38):15667–8.
10. Luu TM, Mian MOR, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol*. 2017 Jun;44(2):305–14.

11. Gulati S, Andrews CA, Apkarian AO, Musch DC, Lee PP, Stein JD. Effect of gestational age and birth weight on the risk of strabismus among premature infants. *JAMA Pediatr.* 2014 Sep;168(9):850–6.
12. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond).* 2007 Oct;21(10):1254–60.
13. Repka MX. Ophthalmological problems of the premature infant. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(4):249–57.
14. Hartnett ME, Gilbert MM, Hirose T, Richardson TM, Katsumi O. Glaucoma as a cause of poor vision in severe retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993 Aug; 231(8):433-8.
15. Venincasa VD, Bugg V, Dvorak J, Ding K, Bhatti F, Siatkowski RM. Temporal Profile of Retinopathy of Prematurity in Extremely Premature Compared to Premature Infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2019 Mar 19;56(2):116–23.
16. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of Prematurity: Late Complications in the Baby Boomer Generation (1946-1964) *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005; 103:225-34; discussion 234-6.
17. Malik S, Vinukonda G, Vose LR, Diamond D, Bhimavarapu BBR, Hu F, et al. Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth. *J Neurosci.* 2013 Jan 9;33(2):411–23.
18. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr.* 2008 Aug;153(2):170–5, 175.e1.
19. Batalle D, Hughes EJ, Zhang H, Tournier JD, Tusor N, Aljabar P, et al. Early development of structural networks and the impact of prematurity on brain connectivity. *Neuroimage.* 2017 Apr 1;149:379–92.
20. Salmaso N, Jablonska B, Scafidi J, Vaccarino FM, Gallo V. Neurobiology of premature brain injury. *Nat Neurosci.* 2014 Mar;17(3):341–6.
21. Chhablani PP, Kekunnaya R. Neuro-ophthalmic manifestations of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Oct;62(10):992–5.
22. Mahdi ES, Bouyssi-Kobar M, Jacobs MB, Murnick J, Chang T, Limperopoulos C. Cerebral Perfusion Is Perturbed by Preterm Birth and Brain Injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 Jul;39(7):1330–5.

23. Gagliardi L, Bellù R, Zanini R, Dammann O, Network Neonatale Lombardo Study Group. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in the preterm infant: a complex relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 Nov;23(6):582–90.
24. Thompson DK, Kelly CE, Chen J, Beare R, Alexander B, Seal ML, et al. Early life predictors of brain development at term-equivalent age in infants born across the gestational age spectrum. *Neuroimage.* 2019 Jan 15; 185:813-24.
25. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn.* 6th edition. Philadelphia:Elsevier; 2017.
26. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Feb;9(2):110–22.
27. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev.* 2010 Dec;20(4):327–48.
28. Sadler TW. *Langman Embriologia Medica.* 14th edition. Madrid: Lippincott Williams and Williams; 2019.
29. Ortinau C, Neil J. The neuroanatomy of prematurity: Normal brain development and the impact of preterm birth. *Clin Anat.* 2015 Mar;28(2):168–83.
30. Haynes RL, Borenstein NS, Desilva TM, Folkerth RD, Liu LG, Volpe JJ, et al. Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol.* 2005 Apr 4;484(2):156–67.
31. Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, Trachtenberg FL, Liu LG, Volpe JJ, et al. Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol.* 2006 Jul 10;497(2):199–208.
32. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1987 May;46(3):283–301.
33. Kinney HC, Back SA. Human oligodendroglial development: relationship to periventricular leukomalacia. *Semin Pediatr Neurol.* 1998 Sep;5(3):180–9.
34. Graw J. Eye Development. *Curr Top Dev Biol* 2010; 90:343-86.
35. Van Cruchten S, Vrolyk V, Perron Lepage MF, Baudon M, Voute H, Schoofs S, et al. Pre- and Postnatal Development of the Eye: A Species Comparison. *Birth Defects Res.* 2017 Nov 15;109(19):1540–67.

36. Sernagor E, Eglen SJ, Wong ROL. Development of Retinal Ganglion Cell Structure and Function. *Prog Retin Eye Res.* 2001 Mar;20(2):139–74.
37. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology.* 6th edition. St Louis:Elsevier; 2018.
38. Rimmer S, Keating C, Chou T, Christenson PD, Foos RY, Bateman JB, et al. Growth of the human optic disk and nerve during gestation, childhood, and early adulthood. *Am J Ophthalmol.* 1993 Dec 1;116(6):748–53.
39. Burgess P, Johnson A. Ocular defects in infants of extremely low birth weight and low gestational age. *Br J Ophthalmol.* 1991 Feb;75(2):84–7.
40. Hellström A, Hård AL, Svensson E, Niklasson A. Ocular fundus abnormalities in children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Eye (London).* 2000 Jun;14(Pt3A):324–9.
41. 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.* 1997 Oct;115(10):1263–9.
42. Brodsky MC, Glasier CM. Optic nerve hypoplasia. Clinical significance of associated central nervous system abnormalities on magnetic resonance imaging. *Arch Ophthalmol.* 1993 Jan;111(1):66–74.
43. Brodsky MC, Fray KJ, Glasier CM. Perinatal cortical and subcortical visual loss: mechanisms of injury and associated ophthalmologic signs. *Ophthalmology.* 2002 Jan;109(1):85–94.
44. Jacobson LK, Dutton GN. Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children. *Surv Ophthalmol.* 2000 Jul-Aug;45(1):1–13.
45. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991 Nov 22;254(5035):1178–81.
46. 3D OCT-2000 | NTS [Internet]. Disponible en: <https://nts-bd.net/project/3d-oct-2000/>
47. Keane P, Grossi C, Foster P, Yang qi, Reisman C, Chan K, et al. Optical Coherence Tomography in the UK Biobank Study – Rapid Automated Analysis of Retinal Thickness for Large Population-Based Studies. *PLoS One.* 2016 Oct 7;11(10):e0164095.

48. Lee WJ, Na KI, Ha A, Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Combined Use of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Event-based Progression Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2018 Dec;196:65–71.
49. Papadopoulou A, Oertel FC, Zimmermann H, Zeitz O, Brandt AU, Paul F. [Optical Coherence Tomography in Disorders of the Central Nervous System]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018 Nov;235(11):1242–58.
50. Jarrín E, Jaumandreu L, Leal M, Márquez C, Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Ruiz Casas D. Correlación anatomía-OCT de retina, papila y capa de fibras nerviosas. Artefactos. En: Tomografía de coherencia óptica LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2011. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2011. p. 39-46.
51. Tong AY, El-Dairi M, Maldonado RS, Rothman AL, Yuan EL, Stinnett SS, et al. Evaluation of optic nerve development in preterm and term infants using handheld spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014 Sep;121(9):1818–26.
52. Meshi A, Goldenberg D, Armarnik S, Segal O, Geffen N. Systematic review of macular ganglion cell complex analysis using spectral domain optical coherence tomography for glaucoma assessment. *World J Ophthalmol*. 2015 May 12;5(2):86–98.
53. Demirok G, Topalak Y, Gündüz Ö, Yildirim D, Kocamaz MF, Şengün A. The long-term effect of oral isotretinoin therapy on macula ganglion cell complex thickness. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Sep;36(3):259–62.
54. Tieger MG, Hedges TR, Ho J, Erlich-Malona NK, Vuong LN, Athappilly GK, et al. Ganglion Cell Complex Loss in Chiasmal Compression by Brain Tumors. *J Neuroophthalmol*. 2017 Mar;37(1):7–12.
55. Zhang W, Sun XQ, Peng XY. Macular ganglion cell complex injury in different stages of anterior ischemic optic neuropathy. *World J Clin Cases*. 2021 Jul 26;9(21):5830–9.
56. Kanar HS, Toz HT, Penbe A. Comparison of retinal nerve fiber layer, macular ganglion cell complex and choroidal thickness in patients with migraine with and without aura by using optical coherence tomography. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Jun;34:102323.

57. Zhou WC, Tao JX, Li J. Optical coherence tomography measurements as potential imaging biomarkers for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Mar;28(3):763–74.
58. Chan VTT, Sun Z, Tang S, Chen LJ, Wong A, Tham CC, et al. Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2019 Apr;126(4):497–510.
59. Albano V, Dammacco R, Manni A, Sisto D, Iaffaldano A, Mavilio A, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer defect patterns in multiple sclerosis patients without optic neuritis: A Spectral-Domain-Optical Coherence Tomography Cross-Sectional, Case-Control, Pilot Study. *Eur J Ophthalmol*. 2023 Jan; 33 (1): 546-55.
60. Muñoz-Gallego A, De la Cruz J, Rodríguez-Salgado M, Torres-Peña JL, de-Lucas-Viejo B, Ortueta-Olartecoechea A, et al. Assessment of macular ganglion cell complex using optical coherence tomography: Impact of a paediatric reference database in clinical practice. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 May; 47(4); 490-7.
61. 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 Apr 22;14:53.
62. 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):216–22.
63. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, Locke KI, Wen Y, Birch DG, et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am J Ophthalmol*. 2013 Feb;155(2):354-60.e1.
64. Larsson E, Eriksson U, Alm A. Retinal nerve fibre layer thickness in full-term children assessed with Heidelberg retinal tomography and optical coherence tomography: normal values and interocular asymmetry. *Acta Ophthalmol*. 2011 Mar;89(2):151–8.
65. 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*. 2015 Aug;93(5):470–5.

66. Cai S, Therattil A, Vajzovic L. Optical coherence tomography imaging of the pediatric retina. *J AAPOS*. 2020 Oct;24(5):261–7.
67. Gupta MP, Dow E, Jeng-Miller KW, Mukai S, Orlin A, Xu K, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in Coats disease. *Retina*. 2019 Jun;39(6):1177–85.
68. Ong SS, Mruthyunjaya P, Stinnett S, Vajzovic L, Toth CA. Macular Features on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging Associated With Visual Acuity in Coats' Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jun 1;59(7):3161–74.
69. Eiger-Moscovich M, Tomkins-Netzer O, Amer R, Habet-Wilner Z, Kasb A, Friling R, et al. Visual and Clinical Outcome of Macular Edema Complicating Pediatric Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2019 Jun;202:72–8.
70. Srinivasan S, Addepalli UK, Rao HL, Garudadri CS, Mandal AK. Spectral domain optical coherence tomography in children operated for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):162–5.
71. Mrugacz M, Bakunowicz-Lazarczyk A. Optical coherence tomography measurement of the retinal nerve fiber layer in normal and juvenile glaucomatous eyes. *Ophthalmologica*. 2005 Mar-Apr;219(2):80–5.
72. García-García MÁ, Belda JI, Schargel K, Santos MJ, Ruiz-Colecha J, Rey C, et al. Optical Coherence Tomography in Children With Microtropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018 May 1;55(3):171–7.
73. Ciftci Kavaklioglu B, Erdman L, Goldenberg A, Kavaklioglu C, Alexander C, Oppermann HM, et al. Machine learning classification of multiple sclerosis in children using optical coherence tomography. *Mult Scler*. 2022 Dec;28(14):2253-62.
74. Lambe J, Murphy OC, Saidha S. Can Optical Coherence Tomography Be Used to Guide Treatment Decisions in Adult or Pediatric Multiple Sclerosis? *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Mar 21;20(4):9.
75. Gospe SM, Bhatti MT, El-Dairi MA. Emerging Applications of Optical Coherence Tomography in Pediatric Optic Neuropathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2017 May;24(2):135–42.
76. Andalib D, Javadzadeh A, Nabai R, Amizadeh Y. Macular and retinal nerve fiber layer thickness in unilateral anisometropic or strabismic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013 Jul-Aug;50(4):218–21.

77. Dickmann A, Petroni S, Perrotta V, Salerni A, Parrilla R, Aliberti S, et al. A morpho-functional study of amblyopic eyes with the use of optical coherence tomography and microperimetry. *J AAPOS*. 2011 Aug;15(4):338–41.
78. Kim YW, Kim SJ, Yu YS. Spectral-domain optical coherence tomography analysis in deprivational amblyopia: a pilot study with unilateral pediatric cataract patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Dec;251(12):2811–9.
79. Park KA, Park DY, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography measurements in amblyopia: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2011 Dec;95(12):1700–6.
80. Wu SQ, Zhu LW, Xu QB, Xu JL, Zhang Y. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with hyperopic anisometropic amblyopia. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(1):85–9.
81. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Jul;45(7):2224–30.
82. Ying GS, Maguire MG, Glynn R, Rosner B. Tutorial on Biostatistics: Linear Regression Analysis of Continuous Correlated Eye Data. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017 Apr;24(2):130–40.
83. Ying GS, Maguire MG, Glynn R, Rosner B. Tutorial on Biostatistics: Statistical Analysis for Correlated Binary Eye Data. *Ophthalmic Epidemiol*. 2018 Feb;25(1):1–12.
84. Balasubramanian S, Beckmann J, Mehta H, Sadda SR, Chanwimol K, Nassisi M, et al. Relationship between Retinal Thickness Profiles and Visual Outcomes in Young Adults Born Extremely Preterm: The EPICure@19 Study. *Ophthalmology*. 2019 Jan;126(1):107–12.
85. Yanni SE, Wang J, Chan M, Carroll J, Farsiu S, Leffler JN, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jul;96(7):961–6.
86. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina*. 2012 Feb;32(2):330–9.
87. 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*. 2016 Nov;94(7):712–20.

88. Fieß A, Janz J, Schuster AK, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jul;255(7):1433–42.
89. Pueyo V, González I, Altemir I, Pérez T, Gómez G, Prieto E, et al. Microstructural changes in the retina related to prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2015 Apr;159(4):797–802.
90. Rosén RM, Hellgren KM, Venkataraman AP, Dominguez Vicent A, Nilsson M. Increased foveal ganglion cell and inner plexiform layer thickness in children aged 6.5 years born extremely preterm. *Retina*. 2020 Jul;40(7):1344–52.
91. Lee YS, Chang SHL, Wu SC, See LC, Chang SH, Yang ML, et al. The inner retinal structures of the eyes of children with a history of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2018 Jan;32(1):104-12.
92. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021 Jun 1;48(2):267–79.
93. Pueyo V, Pérez T, González I, Altemir I, Gimenez G, Prieto E, et al. Retinal structure assessed by OCT as a biomarker of brain development in children born small for gestational age. *Br J Ophthalmol*. 2017 Sep;101(9):1168-73.
94. Burnett AC, Cheong JLY, Doyle LW. Biological and Social Influences on the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2018 Sep;45(3):485–500.
95. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr*. 2001;1:1.
96. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 24;10(10):CD001146.
97. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct

24;10(10):CD001145.

98. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, van Elburg RM, Oosterlaan J. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr.* 2018 Apr 1;172(4):361–7.
99. Ortueta-Olartecoechea A, Torres-Peña JL, Muñoz-Gallego A, Torres-Valdivieso MJ, Vázquez-Román S, De la Cruz J, et al. Retinal ganglion cell complex thickness at school-age, prematurity and neonatal stressors. *Acta Ophthalmol.* 2022 Sep;100(6):e1253-63.
100. Rothman AL, Sevilla MB, Mangalesh S, Gustafson KE, Edwards L, Cotten CM, et al. Thinner Retinal Nerve Fiber Layer in Very Preterm Versus Term Infants and Relationship to Brain Anatomy and Neurodevelopment. *Am J Ophthalmol.* 2015 Dec;160(6):1296-1308.e2.
101. Åkerblom H, Holmström G, Eriksson U, Larsson E. Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *Br J Ophthalmol.* 2012 Jul;96(7):956–60.
102. Park KA, Oh SY. Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2015 Dec;29(12):1594–602.
103. Fieß A, Christian L, Janz J, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. *Br J Ophthalmol.* 2017 Oct;101(10):1405–11.
104. Wang XY, Huynh SC, Rochtchina E, Mitchell P. Influence of birth parameters on peripapillary nerve fiber layer and macular thickness in six-year-old children. *Am J Ophthalmol.* 2006 Sep;142(3):505–7.
105. Tariq YM, Pai A, Li H, Afsari S, Gole GA, Burlutsky G, et al. Association of birth parameters with OCT measured macular and retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar 25;52(3):1709–15.
106. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer in preterm children. *Am J Ophthalmol.* 2012 May;153(5):850-855.e1.

107. Glass LRD, Cioffi GA, Blumberg DM. Retinal nerve fiber layer analysis of cupping in children born prematurely. *J Glaucoma*. 2014 Jan;23(1):e1-5.
108. Kıvanç SA, Olcaysü OO, Akova-Budak B, Olcaysü E, Yıldız M. Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Terms of Birth Weight in Prematurely Born Children. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(3):265–9.
109. Fieß A, Kölb-Keerl R, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Correlation of morphological parameters and visual acuity with neurological development in former preterm children aged 4-10 years. *Acta Ophthalmol*. 2018 Dec;96(8):e1010–7.
110. Muqit MMK, Wakely L, Stanga PE, Henson DB, Ghanchi FD. Effects of conventional argon panretinal laser photocoagulation on retinal nerve fibre layer and driving visual fields in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2010 Jul;24(7):1136–42.
111. McLoone E, O’Keefe M, Donoghue V, McLoone S, Horgan N, Lanigan B. RetCam image analysis of optic disc morphology in premature infants and its relation to ischaemic brain injury. *Br J Ophthalmol*. 2006 Apr;90(4):465–71.
112. Jacobson L, Hård AL, Svensson E, Flodmark O, Hellström A. Optic disc morphology may reveal timing of insult in children with periventricular leucomalacia and/or periventricular haemorrhage. *Br J Ophthalmol*. 2003 Nov;87(11):1345–9.
113. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Jul;29(7):1151–8.
114. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999 Jan-Feb;43(4):293–320.
115. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res*. 2000 Jan;19(1):1-40.
116. Kang MT, Li SM, Li H, Li L, Li SY, Zhu BD, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness and its association with refractive error in Chinese children: the Anyang Childhood Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Nov;44(8):701–9.

117. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniyasi N, de Boer JF, et al. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2013 Sep;22(7):532–41.
118. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007 Jun;114(6):1046–52.
119. Hirasawa H, Tomidokoro A, Araie M, Konno S, Saito H, Iwase A, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness determined by spectral-domain optical coherence tomography in ophthalmologically normal eyes. *Arch Ophthalmol*. 2010 Nov;128(11):1420–6.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1. Informe de la Comisión de Investigación



TP16/0306

INFORME DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

La Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) ha recibido para su valoración el Trabajo para Tesis Doctoral a desarrollar en el i+12 y que se relaciona a continuación:

- *Título: Correlación entre la capa de fibras nerviosas medidas por OCT y las lesiones cerebrales detectadas por ecografía en pacientes prematuros*
- *Doctorando: Ana Ichaso Ortueta Olartecoechea.*
- *Tutoras: Pilar Tejada Palacios y Rosario Gómez de Liaño.*

Esta Comisión, a la vista de la documentación presentada, **ha valorado favorablemente** el trabajo, considerando que reúne todos los requisitos *necesarios* para ser realizado en el i+12, no precisando la aprobación de un Comité de Ética de la Investigación, dado el ámbito de la investigación a desarrollar y de acuerdo a la normativa vigente.

Para que así conste, se firma en Madrid, a 20 de octubre de 2016.



Fdo.: Dr. Joaquín Arenas Barbero
Presidente de la Comisión de la Investigación

ANEXO 2. Divulgación científica

Artículos publicados

- Ortueta-Olartecoechea A, Torres-Peña JL, Muñoz-Gallego A, Torres-Valdivieso MJ, Vázquez-Román S, De la Cruz J, Tejada-Palacios P. Retinal ganglion cell complex thickness at school-age, prematurity and neonatal stressors. *Acta Ophthalmol.* 2021 Dec 6. doi: 10.1111/aos.15073. Epub ahead of print. PMID: 34873863
- Ortueta-Olartecoechea A, Torres-Peña JL, Muñoz-Gallego A, López-López C, Vázquez Román S, Tejada-Palacios P. Prematurity: A medical history of obligatory consideration when assessing the retinal ganglion cell complex. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2022 Sep 5:S2173-5794(22)00123-2. doi: 10.1016/j.oftale.2022.08.001. Epub ahead of print. PMID: 36075825.

Comunicaciones presentadas en congresos

1. Ponente en cursos y/o congresos

- UTILIDAD DE LA OCT EN EL SEGUIMIENTO DEL NIÑO MUY PREMATURO. Ana Ortueta-Olartecoechea, José Luis Torres-Peña, Alicia Muñoz Gallego, Javier de la Cruz Bertolo and Pilar Tejada Palacios. IX JORNADAS NACIONALES DE OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA 2018. Madrid

2. Comunicaciones orales

- ESTUDIO DE CÉLULAS GANGLIONARES EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE PREMATURIDAD ENTRE LOS 4 Y 8 AÑOS. 2ª jornada de investigación para residentes 2018. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- RETINAL GANGLION CELL COMPLEX IN PRETERM CHILDREN AT CHILDHOOD. Ana Ortueta-Olartecoechea, José Luis Torres-Peña, Alicia Muñoz Gallego, Javier de la Cruz Bertolo and Pilar Tejada Palacios. SIREV 2018. Madrid
- RETINAL GANGLION CELLS COMPLEX AND NEONATAL DETERMINANTS: AN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY STUDY IN VERY PRETERM CHILDREN AT SCHOOL-AGE. Ana Ortueta-Olartecoechea, José Luis Torres-Peña, Alicia Muñoz Gallego, Ignacio Cañas Zamorra, Javier de la Cruz Bertolo and Pilar Tejada Palacios. EPOS 2018. Budapest.

- FACTORES NEONATALES AGRESORES PARA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SU INFLUENCIA EN EL COMPLEJO DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA DE NIÑOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO. Ana Ichaso Ortueta Olartecoechea, José Luis Torres Peña, Javier de la Cruz, Pilar Tejada Palacios. SEEOP 2019. Burgos

3. Comunicaciones en panel

- ESTUDIO DE LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER EN NIÑOS PREMATUROS Y SU RELACIÓN CON EL COMPLEJO DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA. Ana Ichaso Ortueta Olartecoechea, José Luis Torres Peña, María José Torres Valdivieso, Pilar Tejada Palacios. SEEOP 2019. Burgos

Retinal ganglion cell complex thickness at school-age, prematurity and neonatal stressors

Ana Ortueta-Olartecoechea,¹ Jose L. Torres-Peña,¹ Alicia Muñoz-Gallego,¹ María José Torres-Valdivieso,² Sara Vázquez-Román,² Javier De la Cruz^{3,4} and Pilar Tejada-Palacios^{1,3,5}

¹Madrid University Hospital "12 de Octubre", Department of Ophthalmology, Madrid, Spain

²Madrid University Hospital "12 de Octubre", Department of Neonatology, Madrid, Spain

³Madrid University Hospital "12 de Octubre", Research Institute (imas12), Madrid, Spain

⁴Mother and Child Health, and Development Research Network SAMIDISIII, Madrid, Spain

⁵Madrid University Complutense, Madrid, Spain

ABSTRACT.

Purpose: To investigate the association between the ganglion cell complex (GCC) thickness at early school-age and prematurity and other neonatal factors.

Methods: Cross-sectional study. The sample included very preterm children with gestational age (GA) below 32 weeks or birthweight below 1500 g enrolled in a follow-up program ($n = 101$) and a comparison group of term-born children ($n = 49$). Ganglion cell complex (GCC) thickness was measured at 4–8 years using high-quality optical coherence tomography (OCT) images. Data on neonatal and postnatal features were extracted from clinical records; analyses included mixed linear models.

Results: Ganglion cell layer (GCL) and retinal nerve fiber layer (mRNFL) were thicker in term than in preterm born children (2.9 μm and 2.4 μm respectively, $p < 0.001$). Within the preterm group, lower GA was associated with a decrease in total GCL (0.7 μm per week, $p < 0.001$). Being small for GA was associated with further thinning in both layers (1.4 and 2.8 μm). Postnatal corticosteroids therapy and severe brain lesion were associated with thinning in the total GCL of 6 μm ($p < 0.001$) and 4.1 μm ($p = 0.002$), respectively, and shock was associated with thinning in total mRNFL of 6 μm ($p < 0.001$).

Conclusions: Lower GA or birthweight are associated with thinning of GCC layers. When performing an OCT examination at school-age and a decrease in GCC thickness is observed, it may be relevant to ask about a history of prematurity, and further enquire about neonatal shock, postnatal corticosteroids therapy or severe brain lesion that are related to additional decrease in GCC thickness.

Key words: brain lesion – optical coherence tomography – premature children – retinal ganglion cells

This work was funded by project PI 17/01073, from the *Instituto de Salud Carlos III* (Ministry of Economy, Industry and Competitiveness) and cofunded by de European Regional Development Fund, and approved by the Ethics Committee of our Institution.

The authors wish to acknowledge Thomas O'Boyle for professional English editing this manuscript.

Acta Ophthalmol. 2022; 100: e1253–e1263

© 2021 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.15073


Introduction

Improvements in obstetric and neonatal care have led to increased survival at lower gestational ages (GA) but it is not uncommon that preterm children develop lifelong disabilities (Twilhaar et al. 2018; Yassin et al. 2018). Children born very preterm have a greater risk of perinatal and neurodevelopmental complications than children born at term (Duncan & Matthews 2018). The many developmental processes interrupted when a pregnancy does not run to term include neuronal differentiation and migration, which affect eye development (Volpe 2019).

The anatomy of the visual system continues to develop after birth; however, preterm birth deprives the newborn of critical inputs for optimum development (Burd et al. 2012). Premature separation of the maternoplacental unit results in loss of the environment provided by placental steroids and deprivation of precursors necessary for fetal neurosteroids formation and other important nutrients (Shaw et al. 2019). Some structural consequences, such as retinopathy of prematurity (ROP), have been well characterized (Venincasa et al. 2019). In addition to prematurity, neonatal factors are related to reduced brain volume or adverse neurodevelopment (Shah et al. 2008; Kidokoro et al. 2013; Chhablani & Kekunnaya 2014; Rothman et al. 2015; Thompson et al. 2018).


ANEXO 4. Publicación en la revista Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología

ARCH SOC ESP OPTALMOL. 2022;97(11):646-654




ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Review

Prematurity: A medical history of obligatory consideration when assessing the retinal ganglion cell complex[☆]



A. Ortueta-Olartecoechea^{a,*}, J.L. Torres-Peña^a, A. Muñoz-Gallego^a, C. López-López^a, S. Vázquez Román^b, P. Tejada-Palacios^a

^a Oftalmología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain
^b Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<p>ARTICLE INFO</p> <p>Article history: Received 23 February 2022 Accepted 8 June 2022 Available online 6 September 2022</p> <p>Keywords: Prematurity Ganglion cell complex Ganglion cell layer Retina nerve fiber layer Optical coherence tomography</p>	<p>ABSTRACT</p> <p>Introduction: Premature children birth and survival is becoming more frequent due to the improvement in obstetric and neonatal care. This makes it increasingly common to find patients with history of preterm birth in ophthalmology clinics, both in pediatric and adult ages. Premature birth can lead to ocular structural changes, being possible to affect the ganglion cell complex (GCC), among other structures, which can be studied using optical coherence tomography.</p> <p>Materials and methods: To carry out a bibliographic review of the studies that analyze GCC in patients with a history of prematurity compared with patients born at term.</p> <p>Results: Several studies that analyze GCC in patients with a history of prematurity are referenced and their results are studied.</p> <p>Conclusions: In our clinical practice, knowing the history of prematurity is fundamental in the assessment of GCC measured by optical coherence tomography, since this layer is different in the patients with a history of prematurity compared to patients born at term.</p> <p>© 2022 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.</p>
--	--

[☆] Please cite this article as: A. Ortueta-Olartecoechea, J.L. Torres-Peña, Muñoz-Gallego A, López-López C, Vázquez Román S, Tejada-Palacios P. La prematuridad: un antecedente de obligada consideración a la hora de valorar el complejo de células ganglionares de la retina. Arch Soc Esp Oftalmol. 2022;97:646-654.

* Corresponding author.
E-mail address: anai.ortueta@gmail.com (A. Ortueta-Olartecoechea).

2173-5794/© 2022 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Descargado para Anonymous User (n/a) en 12th of October University Hospital de ClinicalKey.es por Elsevier en noviembre 14, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANEXO 5. Índice de tablas

Tabla 1 Especificaciones de la OCT Topcon 3D 2000.....	37
Tabla 2 Característica al nacimiento de la muestra de estudio del Complejo de Células Ganglionares de la retina.	62
Tabla 3 Distribución de los eventos adversos perinatales en el grupo de niños pretérmino al estudiar el Complejo de Células Ganglionares de la retina .	63
Tabla 4 Mejor Agudeza Visual Corregida, equivalente esférico y edad cronológica en el momento del estudio del complejo de células ganglionares de la retina.....	65
Tabla 5 Grosor de la CFNRm y GCL-IPL en el grupo a término y en el grupo pretérmino	67
Tabla 6 Grosos de CGR-CPI y CFNRm por cada 2 semanas de edad gestacional	70
Tabla 7 Grosos de CGR-CPI y CFNRm según el peso. Grupos de peso y adecuado peso para EG vs PEG	73
Tabla 8 Grosor de la CGR-CPI y CFNRm en función de los eventos adversos perinatales.....	77
Tabla 9 Estimación del grosor de la CGR-CPI y CFNRm ajustado por edad gestacional, ser PEG, sexo, edad cronológica y equivalente esférico.....	80
Tabla 10 Grosor de la capa de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas de la retina macular en edad escolar en función de la prematuridad y otros factores neonatales (análisis multivariable) en niños muy prematuros (n=101).....	82
Tabla 11 Característica al nacimiento de la muestra de estudio de la Capa de Fibras nerviosas de la Retina peripapilar.....	84
Tabla 12 Distribución de los eventos adversos perinatales en el grupo de niños pretérmino al estudiar la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar	85
Tabla 13 Mejor Agudeza Visual Corregida, equivalente esférico y edad cronológica en el momento del estudio de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina peripapilar	87
Tabla 14 Grosor de la CFNRp en el grupo a término y en el grupo pretérmino	89
Tabla 15 Grosor de la CFNRp por semanas de edad gestacional.....	90

Tabla 16 Grosor de la CFNRp en función del peso al nacer.....	95
Tabla 17 Grosor de la CFNRp en función de los eventos adversos perinatales	97
Tabla 18 Estimación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina para la edad gestacional y para ser pequeño para la edad gestacional ajustado por sexo, edad en el momento de la exploración y equivalente esférico...	99
Tabla 19 Estimación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina para la edad gestacional, ser pequeño para la edad gestacional y los eventos adversos postnatales ajustado por sexo, edad en el momento de la exploración y equivalente esférico.	100
Tabla 20 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en grupo a término y grupo pretérmino.	101
Tabla 21 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes superior e inferior en grupo a término y grupo pretérmino. ...	101
Tabla 22 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes nasal y temporal en grupo a término y grupo pretérmino.....	101
Tabla 23 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en función de la edad gestacional.....	102
Tabla 24 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes superior e inferior en función de la edad gestacional.....	103
Tabla 25 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes nasal y temporal en función de la edad gestacional	103
Tabla 26 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en función del peso al nacer	104
Tabla 27 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes superior e inferior en función del peso al nacer	105
Tabla 28 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes nasal y temporal en función del peso al nacer	105
Tabla 29 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en función de los eventos adversos perinatales.	106
Tabla 30 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes superior e inferior en función de los eventos adversos perinatales.....	108

Tabla 31 Patrones la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar de cuadrantes nasal y temporal en función de los eventos adversos perinatales.....	109
Tabla 32 Comparativa de los estudios que valoran el Complejo de células ganglionares de la retina. Se detalla año de publicación, autor, característica de la población pretérmino, característica de la población control y aparato de tomografía de coherencia óptica	114
Tabla 33 Comparativa de los estudios que valoran la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar. Se detalla año de publicación, autor, característica de la población pretérmino, característica de la población control y aparato de tomografía de coherencia óptica.....	122

ANEXO 6. Índice de figuras

Figura 1 Formación del tubo neural	29
Figura 2 Vista dorsal de embrión humano	30
Figura 3 Formación del ojo desde la fase de gastrulación tardía hasta la formación de la cúpula óptica	32
Figura 4 Capas de la retina en feto de 25 semanas de gestación.....	34
Figura 5 Captura del grosor de capa de fibras nerviosas peripapilares (CFNRp) con la OCT Topcon 3D 2000	39
Figura 6 Captura del grosor de capa de fibras nerviosas peripapilares (CFNRp) por cuadrantes y en los 12 sectores con la OCT Topcon 3D 2000.	40
Figura 7 Ejemplo de informe para el grosor del complejo de células ganglionares del ojo derecho con la modalidad “macular 3D scan (V)” con la OCT Topcon 3D 2000.	53
Figura 8 Ejemplo de informe para el grosor de capa de fibras nerviosas peripapilares con la modalidad “disc circle scan” con la OCT Topcon 3D 2000.	54
Figura 9 Grosor de GCR-PLI en función de edad gestacional.....	68
Figura 10 Grosor de GCR-PLI en función de la edad gestacional	69
Figura 11 Grosor de la CGR-CPI en función del peso al nacer	71
Figura 12 Grosor de CFNRm en función del peso al nacer	71
Figura 13 Box-plot del grosor de CGR-CPI en función de presentar o no los eventos adversos perinatales	75
Figura 14 Box-plot del grosor de CFNRm en función de presentar o no los eventos adversos perinatales	76
Figura 15 Informe de TOPCON 3D OCT-2000	78
Figura 16 Informe de TOPCON 3D OCT-2000.	79
Figura 17 Grosor de la CFNRp global en función de la edad gestacional	91
Figura 18 Grosor de la CFNRp inferior en función de la edad gestacional	92
Figura 19 Grosor de la CFNRp superior en función de la edad gestacional	92
Figura 20 Grosor de la CFNRp nasal en función de la edad gestacional	93
Figura 21 Grosor de la CFNRp temporal en función de la edad gestacional	93

Figura 22 Diagrama de poligonos del grosor de la CFNRp en función de los eventos adversos perinatales	98
Figura 23 Patrón ISNT de la CFNRp en función de los eventos perinatales ..	107

ANEXO 7. Tabla de abreviaturas

CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
CFNRm	Capa de fibras nerviosas de la retina macular
CFNRp	Capa de fibras nerviosas de la peripapilar
CNS	Central Nervous System
D	Dioptrías
DE	Desviación estándar
DBP	Displasia broncopulmonar
EG	Edad gestacional
EPM	Edad postmenstrual
ET	Error típico
CCG	Complejo de células ganglionares
CGR-CPI	Capa de Células Ganglionares-Plexiforme Interna
GA	Gestational Age
GCL-IPL	Ganglion cell layer-inner plexiform layer thickness
HIV	Hemorragia intraventricular
HIV-MG	Hemorragia intraventricular de la matriz germinal
ISNT	Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina según grosor sientos inferior>superior>nasal>temporal
LA	Longitud axial
LPV	Leucomalacia periventricular
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MLI	Membrana limitante interna
MLE	Membrana limitante externa

NEC	Enterocolitis necrotizante
OCT	Tomografía de coherencia óptica
PEG	Pequeño para edad gestacional
PN	Peso al nacer
ROP	Retinopatía de la prematuridad
s	Semanas
SD-OCT	Spectral domain optical coherence tomography
SGA	Small for gestational age
SNC	Sistema nervioso central
TTO	Tratamiento
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal
USC	Ultrasonido cerebral
VM	Ventriculomegalia
ZSV	Zona subventricular
ZV	Zona ventricular

