



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis Doctoral de la Facultad de Medicina del programa de Doctorado del
**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva.**



Universitat Autònoma de Barcelona

**COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS
(APNEA, BRADICARDIA, DESATURACIONES Y
RETENCIONES GÁSTRICAS) DE DOS PAUTAS DE
COLIRIOS EMPLEADAS PARA EL SCREENING DE LA
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD.**



Carlos Margareto Sanz

Barcelona, 2017



Universitat Autònoma de Barcelona

**COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS
(APNEA, BRADICARDIA, DESATURACIONES Y
RETENCIONES GÁSTRICAS) DE DOS PAUTAS DE
COLIRIOS EMPLEADAS PARA EL SCREENING DE LA
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD.**

Tesis doctoral presentada por

CARLOS MARGARETO SANZ

Para optar a grado académico de

Doctor en Medicina

Trabajo dirigido por

Dr. Félix Castillo Salinas

Tesis Doctoral de la Facultad de Medicina del programa de Doctorado del

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva.**

Carlos Margareto Sanz

Doctorando

Dr. Félix Castillo Salinas

Director

Barcelona, 2017

RESUMEN

La prematuridad ha ido en aumento en estos últimos años en nuestro país y conlleva una serie de patologías que tienen que ser controladas como la retinopatía de la prematuridad. Dicho control se lleva a término mediante el cribaje de la retinopatía de la prematuridad que consiste en un fondo de ojo previa medicación para provocar midriasis. Dicha medicación no está exenta de efectos secundarios. El personal de enfermería observó que recién nacidos pretérmino el día de la exploración presentaban apneas, desaturaciones, bradicardias y retenciones gástricas en mayor proporción que otros días. La literatura no reflejaba dicho evento; ni que pudiera tratarse de efectos secundarios.

Se diseñó un estudio retrospectivo que se planteó dos objetivos: primero confirmar el aumento de eventos y segundo intentar averiguar si la causa podía ser debida a los efectos secundarios de los colirios.

Para el primer objetivo se compararon el número de eventos (apneas, bradicardias, desaturaciones y retenciones gástricas) que realizaba un mismo recién nacido entre periodo control de 24 horas y periodo post-exploración de otras 24 horas y para el segundo objetivo se decidió comparar dos pautas de dilatación con diferente cantidad de fármaco administrada. Una pauta A con 3 gotas de ciclopentolato al 0,5% y 3 gotas de fenilefrina al 2.5% y una pauta B con una gota de ciclopentolato al 0,2% y una gota de fenilefrina al 1%.

Con un total de 208 pacientes (104 para pauta A y 104 para pauta B) que proporcionaron un total de 575 exploraciones (273 para pauta A y 302 para pauta B), se realizó un primer estudio mostrando el primer contacto con la medicación en su primera exploración y un segundo estudio incluyendo todas las exploraciones de fondo de ojo realizadas.

Se tuvieron en cuenta otras causas que pudieran ocasionar los eventos para poder establecer la homogeneidad entre ambas pautas de tratamiento para su análisis, si los grupos no eran homogéneos, se realizaba ajuste estadístico. Se

realizaron modelos de regresión binomial negativa con datos pareados para el análisis.

El resultado para el primer objetivo mostró un aumento de los eventos el día de la exploración en ambas pautas con diferencias significativas tanto para la primera exploración, como por ejemplo las desaturaciones con una razón de tasas de incidencia o IRR de 1,02 (IC 95% 1,01 - 1,02) en la pauta A, un IRR 1,02 (IC95% 1,02 -1,03) en la pauta B o las apneas en el momento inmediatamente posterior a la exploración IRR de 2,02 (IC 95% 1,16 - 3,52) en la pauta A, un IRR 1,87 (IC95% 1,27 -2,73) en la pauta B. Para el resto de las exploraciones también se confirmó dicho aumento de eventos el día de la exploración del fondo de ojo; como por ejemplo las apneas con un IRR de 1,16 (IC 95% 1,09 - 1,24) en la pauta A, un IRR 1,22 (IC95% 1,15 -1,31).

El resultado para el segundo objetivo mostró una tendencia a la reducción con la pauta B de los eventos en todas las variables el día de la exploración al comparar ambas como por ejemplo las desaturaciones con un IRR 0,98 (IC95% 0,87 – 1,09) y tan sólo obteniendo sólo un resultado estadísticamente significativo en la variable de retenciones gástricas intervalo nocturno con un IRR de 0,49 (IC 95% 0,28 - 0,84).

En conclusión, queda confirmado la exploración es molesta para los recién nacido pretérmino y es necesario aplicar las mejoras de confort y la menor medicación posible que sea efectiva para minimizar dichos efectos secundarios.

SUMMARY

Prematurity has been increasing in recent years in our country and involves a series of pathologies that have to be controlled as the retinopathy of prematurity. This control is carried out by screening for retinopathy of prematurity consisting of an anterior fundus exploration with eye drop medication to cause mydriasis. Such medication is not without side effects. Nursing staff observed that preterm infants on the day of the examination had apneas, desaturations, bradycardia and gastric retentions in greater proportion than other days. Medical literature did not reflect that event or that it could be by side effects.

It was designed a retrospective study with two objectives:

First one to confirm the increase of events and the second one trying to figure out whether the cause could be due to side effects of the eye drops.

For the first objective, the number of events (apneas, bradycardias, desaturations and gastric retentions) performed by the same infant between the 24-hour control period and the post-exploration period of another 24 hours was compared and for the second objective it was decided to compare two Patterns of dilatation with different amount of drug administered. A pattern A with 3 drops of 0,5% cyclopentolate and 3 drops of 2.5% phenylephrine and a pattern B with a drop of cyclopentolate 0.2% and a drop of 1% phenylephrine.

A total of 208 patients (104 for pattern A and 104 for pattern B) who provided a total of 575 explorations (273 for pattern A and 302 for pattern B), performed a first study showing the first contact with the medication in their First exploration and a second study including all the explorations performed.

Other causes were taken into account that could cause those events, in order to establish the homogeneity between the two treatment regimens for their analysis if the groups were not homogeneous, statistical adjustment was made. Negative binomial regression models were used with paired data for the analysis.

The result for the first objective showed an increase in the events on the day of the exploration in both patterns with significant differences for the first exploration, such as desaturations with an Incidence Rate Ratio or IRR of 1.02 (95% CI 1.01-1.02) in pattern A, an IRR 1.02 (95% CI 1.02 -1.03) in the B pattern or apneas at the time immediately after the IRR scan of 2.02 (95% CI 1.16 - 3.52) in pattern A, an IRR 1.87 (IC95% 1.27 -2.73) in pattern B. For the rest of the explorations also confirmed that increase of events the day of the exploration; such as apneas with an IRR of 1.16 (95% CI 1.09 - 1.24) in pattern A, an IRR 1.22 (95% CI 1.15 -1.31).

The result for the second objective showed a tendency to reduction with pattern B of the events in all variables on the day of the exploration when comparing both such as desaturations with an IRR 0.98 (95% CI 0.87 - 1.09) and only obtaining only a statistically significant result in the gastric retention variable in nocturnal interval with an IRR of 0.49 (95% CI 0.28-0.84).

In conclusion, it is confirmed that exploration is bothersome for preterm newborns and it is necessary to apply comfort improvements and the smallest possible medication that is effective to minimize such side effects.

“Mis agradecimientos a mi familia y amigos, en especial a Mónica por su ayuda inestimable y su manera de animar desde el mismo día que le dije que iba a realizar una tesis doctoral hace ya unos 10 años. A mi director Félix por el optimismo que transmites siempre... A todos, gracias por estar ahí.”

CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Efectos secundarios de los colirios.....	4
1.2	Las apneas.....	6
1.2.1	Tipos de apneas:.....	7
1.2.2	Mecanismos de la apnea.....	7
1.2.3	Mecanismos de las Apneas Obstructivas.....	11
1.2.4	Mecanismos de las Apneas Mixtas.....	12
1.2.5	Factores involucrados en la apnea.....	13
1.3	Bradicardia como respuesta de la apnea.....	18
1.4	La pauta de dosificación de los colirios.....	18
2	OBJETIVOS DEL ESTUDIO:.....	22
3	METODOLOGÍA:.....	24
3.1	Diseño del estudio y población de estudio.....	24
3.1.1	Instrumentos de la recogida de datos.....	25
3.1.2	Pautas de dilatación administradas y grupos de análisis.....	26
3.2	Criterios de Inclusión y Exclusión.....	27
3.3	Variables de estudio.....	29
3.3.1	Variables principales de estudio:.....	30
3.3.2	Periodos de análisis de las principales variables de estudio.....	32
3.3.3	Otros datos recogidos.....	33
3.4	Análisis estadístico:.....	36
4	RESULTADOS:.....	39
4.1	Resultados para primera exploración de fondo de Ojo.....	40
4.1.1	Características de los grupos para la primera exploración de fondo de ojo.....	40
4.1.2	Análisis de las principales variables de estudio para primera exploración de fondo de ojo.....	45
4.2	Resultados para Todas las exploraciones de fondo de Ojo.....	48
4.2.1	Características de los grupos para todas las exploraciones de fondo de ojo.....	48
4.2.2	Análisis de las principales variables de estudio para todos los fondos de ojo.....	54
4.3	Análisis de patologías última Exploración de fondo de ojo.....	60
5	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	61
5.1	Homogeneidad de los grupos.....	64

5.1.1	Homogeneidad de los grupos para primer fondo de ojo	64
5.1.2	Homogeneidad de los grupos para todos los fondos de ojo.....	64
5.2	Análisis de las principales variables	67
5.2.1	Análisis de las principales variables de estudio para primer fondo de ojo	68
5.2.2	Análisis de las principales variables de estudio para todos los fondos de ojo....	73
5.3	Análisis de patología para último fondo de ojo.	78
5.4	Validación de las hipótesis de trabajo.....	78
5.5	Limitaciones del estudio.....	79
6	Conclusiones.....	81
7	Anexos.....	85
7.1	Hoja de recogida de datos.....	85
7.2	Tablas	89
7.2.1	Tabla 1b.....	89
7.2.2	Tabla 2.....	90
7.2.3	Tabla 3b.....	91
7.2.4	Tabla 4.....	92
7.2.5	Tabla 5.....	93
8	Bibliografía	95

1 INTRODUCCIÓN

La retinopatía de la prematuridad (ROP) afecta aproximadamente al 80% de los recién nacidos prematuros con peso inferior a los 1000 gramos(1), además es la causa más frecuente de déficit visual por debajo de los 5 años en los países desarrollados.

En los últimos años la incidencia de los estadios terminales de la ROP ha disminuido gracias las guías realizadas para el manejo óptimo de la utilización del oxígeno, así como estrategias de cribaje de la retinopatía de la prematuridad y su precoz abordaje.(2,3)

Según el instituto nacional de estadística español del 1996 al 2012 el número de recién nacidos pretérmino aumentó un 36%, además de que el avance en el cuidado de este tipo de pacientes ha mejorado en los últimos años incrementando la tasa de supervivencia. Por lo que gracias a estos avances el número de pacientes que necesita realizarse el cribaje de la retinopatía de la prematuridad ha ido aumentando.(4)

El cribaje de la retinopatía de la prematuridad se ha convertido en un procedimiento habitual por el cual pasan los recién nacidos pretérmino en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Dicho cribaje consiste en la aplicación de unos colirios oftálmicos para provocar midriasis y así poder realizar una oftalmoscopia para poder visualizar el correcto desarrollo de la retina durante su crecimiento. La mayoría de los oftalmólogos se ayudan de un aparato para mantener los párpados abiertos durante la

exploración; y para visualizar la retina más periférica es necesario realizar un proceso de presión leve del globo ocular desde su periferia con algún objeto romo. Dicho procedimiento puede ser doloroso y estresante para los recién nacidos prematuros.(5,6)

Los colirios más comúnmente utilizados en la mayoría de protocolos estandarizados para el cribaje de la ROP son el colirio ciclopléjico (ciclopentolato) y el colirio de fenilefrina. Dicha medicación se ha comprobado como su utilización en los adultos tiene mínima repercusión de sus efectos secundarios; mientras que en el paciente pediátrico es relativamente segura y en el paciente prematuro podría llegar a ser potencialmente grave. (Pensemos que la gota administrada a un adulto de 70 kg es la misma gota que se administra a un recién nacido pretérmino de 1 kg).

Cada gota de colirio posee un volumen de 25-50 microlitros mientras que, dependiendo del parpadeo, el volumen que puede retener el ojo adulto es de 10 microlitros.(7)

Para minimizar los efectos secundarios de los colirios se han propuesto varias metodologías, desde diluir los colirios, pasando por utilizar micropipetas a la hora de su administración disminuyendo el volumen de fármaco administrado; hasta la compresión del conducto lacrimal para evitar su absorción a nivel de la mucosa nasal y que la medicación pase a la circulación sistémica. Los más efectivos a la hora de su utilización, son los que se han implantado como la dilución de los colirios y la compresión del lacrimal retirando el sobrenadante del ojo con una gasa para evitar su absorción.

Como hemos comentado anteriormente el procedimiento de la oftalmoscopia también es estresante y doloroso para los pacientes prematuros, hasta el punto de haber sido incluido en la lista de los procedimientos dolorosos realizados en las Unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por el grupo Internacional basado en la evidencia para el dolor Neonatal (International Evidenced-Base Group for Neonatal Pain).(8) Se han realizado diversos estudios referentes al dolor desencadenado por la exploración por lo que se han propuesto soluciones como: contención del paciente(9), administración de sacarosa para evitar el dolor(10), aplicación de anestésicos oftálmicos tópicos(11), ... Además, algunos oftalmólogos evitan utilizar separadores de los párpados o realizar presión externa del globo ocular para poder visualizar la retina más periférica ya que en la mayoría de los casos no es necesario.(12–14) Así pues, a veces se hace difícil diferenciar que parte de los eventos analizados son por el procedimiento estresante y doloroso de por sí de la exploración y qué parte por los efectos secundarios de los colirios empleados para provocar la midriasis.

Existen declaraciones por parte del personal de enfermería en las cuales expresan que tras la exploración del fondo de ojo estos pacientes presentan un deterioro en su estado general.

Existen muy pocos estudios al respecto. Los pocos estudios que existen se centran en el proceso completo de la exploración del fondo de ojo y la administración de los colirios. Dichos estudios demuestran que el procedimiento puede ser doloroso y estresante, que puede provocar alteraciones del estado basal del paciente provocando alteraciones en los signos vitales del paciente,

como incrementos de la frecuencia cardiaca, desaturaciones, ... La mayoría de estos estudios se centran en el momento de realizar el fondo de ojo y el momento inmediato posterior, revisando también cuales podrían ser las mejores maneras de evitar dichos efectos como ya hemos comentado.(5,6,9,10,15,16)

1.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS COLIRIOS

Las medicaciones mayoritariamente utilizadas para provocar la midriasis son el colirio ciclopléjico y el colirio de fenilefrina. Ambos medicamentos no están exentos de efectos secundarios sobre todo si son absorbidos por la mucosa nasal y pasan a la circulación sistémica.

Las drogas anticolinérgicas y adrenérgicas tienen efectos secundarios cardiovasculares, como la hipertensión arterial que es un factor de riesgo para la hemorragia intracraneal, la taquicardia, arritmias e incluso la muerte.(17–20) Existe también un caso descrito de insuficiencia renal tras la administración oftálmica de fenilefrina.(21) Recordemos que son agonistas de los receptores alpha-adrenérgicos provocando vasoconstricción, aumento de la frecuencia cardiaca, disminución del gasto cardiaco y evidentemente midriasis. Su efecto ocurre hacia los 5 minutos y su vida media de eliminación es de 2-3 horas. (22)

El ciclopléjico o cliclopentolato se ha comprobado que tiene afectación sobre el sistema nervioso central llegando incluso a provocar alucinaciones visuales, cambios del comportamiento(23,24) y convulsiones (25). También se han descrito alteraciones en la secreción de ácido gástrico y la tolerancia enteral en los pacientes prematuros(26) así como algún caso de enterocolitis

necrotizante(27,28), íleo parálítico y desaturaciones(29). Las desaturaciones sólo fueron descritas como un evento que se encontraron sin llegar a constatar dicho aumento como efecto secundario del colirio en ese mismo estudio.

Hasta hace pocos años no se había descrito ningún estudio referente a las apneas como efecto secundario al cribaje de la ROP. Últimamente ha aparecido algún estudio en el que parece que al realizar el fondo de ojo existe un incremento de las apneas, pero no queda claro si es por efecto secundario de los colirios o por el estrés del propio procedimiento.(30,31)

Referente a las apneas como efecto secundario de los colirios no existe en la literatura estudios que las relacionen directamente como efecto secundario de los fármacos empleados de forma exclusiva ya que la apnea es un síntoma inespecífico que frecuentemente tienen los pacientes prematuros en los que existe una pausa respiratoria que puede llevar a la hipoxemia y/o a la bradicardia.

1.2 LAS APNEAS

La apnea es una manifestación de la inmadurez del centro respiratorio del recién nacido pretérmino, en la cual el prematuro realiza pausas respiratorias.

La academia americana de pediatría define la apnea como pausa respiratoria mayor de 20 segundos o pausa respiratoria menor de 20 segundos que asocia bradicardia (frecuencia cardiaca por debajo de 100 latidos por minuto (lpm)) y/o cianosis. La mayoría de dichos episodios no requieren estimulación o intervención externa para recuperar nuevamente la respiración.

Existe una correlación inversa entre la frecuencia de las apneas y la edad gestacional. El 80% de los recién nacidos menores de 30 semanas de edad gestacional padecen apneas de la prematuridad. El 50% de los recién nacidos comprendidos entre las semanas 30-31 de edad gestacional, el 14% de los recién nacidos de 32-33 semanas de edad gestacional y el 7% de los recién nacidos entre 34-35 semanas de edad gestacional.

Tenemos que diferenciar la apnea de la respiración periódica. La respiración periódica ha sido definida como un estadio madurativo inicial del patrón respiratorio del recién nacido pretérmino en el que se producen pausas respiratorias de unos 10 segundos o menos acompañadas de un patrón respiratorio rápido compensatorio y que se producen de forma cíclica.

1.2.1 Tipos de apneas:

Existen tres tipos de apneas en función del flujo de aire a través de las vías respiratorias; central obstructivas y mixtas.

- **Centrales:** Existe un cese de del esfuerzo respiratorio y por consiguiente el cese del flujo de aire nasal.
- **Obstructivas:** Existe un cese del flujo de aire nasal que inicialmente provoca un incremento del esfuerzo respiratorio a nivel torácico para restablecer el flujo de aire nasal hasta que finalmente cesa el esfuerzo respiratorio.
- **Mixtas:** Existen componentes de ambas.

1.2.2 Mecanismos de la apnea.

El estímulo involuntario para provocar la respiración se forma en el centro respiratorio situado en la medula oblongata dentro del tallo del encéfalo. Las vías aferentes a este centro se componen de quimiorreceptores, mecanorreceptores del pulmón y la vía aérea superior y conexiones con el córtex cerebral. Se cree que un retraso en la maduración de estos centros, en las vías y sus interconexiones neuronales puede contribuir a una apnea central.

1.2.2.1 Centro Respiratorio.

Existe la evidencia de que la inmadurez del centro respiratorio por la prematuridad es una de las causas de las apneas de la prematuridad. Según un estudio realizado por Henderson-Smart en 1983 se comprobó que aquellos pacientes que tenían apneas de la prematuridad presentaban tiempos de conducción más largos ante una respuesta auditiva evocada que aquellos pacientes que no presentaban apneas.(32)

La ausencia de actividad muscular diafragmática durante una apnea central evidenciaba una alteración de las vías aferentes del centro respiratorio. Otro estudio realizado por Gauda y col. Reforzaba la teoría de la inmadurez al evidenciar una disminución de la actividad muscular diafragmática durante una apnea mixta, donde se producía una disminución de los esfuerzos musculares respiratorios casi al mismo tiempo que se producía la apnea.(33)

Se cree que el principal neurotransmisor implicado en la respuesta de las apneas podría ser GABA, ya que en modelos animales se ha relacionado con la inhibición de las respuestas respiratorias disminuyendo la capacidad de respuesta ante estímulos como la hipercarbia, la hipoxia, o estimulación de las vías nerviosas de la vía aérea superior.(34)

1.2.2.2 Quimiorreceptores.

Los quimiorreceptores que detectan los cambios en CO₂ y pH en la sangre arterial están situados en el tallo del encéfalo y a nivel periférico. Dichos

receptores actúan modificando la frecuencia respiratoria desde el centro respiratorio.(35) Los recién nacidos pretérmino por debajo de las 33 semanas de edad gestacional tienen una respuesta disminuida a las variaciones de dichos quimiorreceptores.(36) Los recién nacidos prematuros que presentaban apneas de la prematuridad según un estudio realizado por Gerhardt en 1984, demostró que tenían menor capacidad de respuesta a variaciones de CO₂ arterial en comparación con aquellos prematuros que no tenían apneas. En este mismo estudio se evidencia que no existían diferencias a nivel de la mecánica respiratoria u oxigenación de dichos pacientes.(37) Estos hallazgos fueron puestos en entredicho con otro estudio realizado por Upton en 1991 en el que al estudiar la respuesta de recién nacidos prematuros al respirar a través de un espacio muerto añadido generando así mayor concentración de CO₂ en sangre, fueron incapaces de demostrar este déficit de control de los quimiorreceptores centrales.(38)

Los quimiorreceptores periféricos están situados en los cuerpos carotideos en la bifurcación de la arteria carótida común. La información aferente a estos receptores se transmite a través del nervio glosofaríngeo. La función principal de dichos receptores es detectar la hipoxemia. En los recién nacidos la hipoxia genera un incremento de la frecuencia respiratoria compensatorio inicial con una segunda respuesta de inhibición del esfuerzo respiratorio. En los recién nacidos prematuros esta segunda respuesta se puede alargar hasta el segundo mes de vida. Además, se observó que aplicando oxígeno suplementario se disminuía el patrón de respiración periódico de los recién nacidos pretérmino, que se asocia a un incremento de la actividad de dichos receptores periféricos. Pero este

suplemento de oxígeno se desaconseja por crear estados de hiperoxia que pueden resultar perjudiciales para el desarrollo del recién nacido pretérmino.

Existen otra serie de quimiorreceptores en la zona de la orofaringe y laringe sensibles a pH que ante regurgitaciones líquidas y ácidas podrían provocar apneas. (Ver más adelante factores involucrados y reflujo gastro-esofágico)

1.2.2.3 Mecanorreceptores.

Los mecanorreceptores situados en los pulmones y en las vías aéreas superiores (paredes de la cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe y laringe) proporcionan información al centro respiratorio, para poder realizar modificaciones sobre la frecuencia respiratoria y el ritmo respiratorio.

La inmadurez funcional de dichos reflejos a través del nervio vago también ha sido demostrada a nivel del paciente prematuro con una disminución de los reflejos de Hering-Breuer en los que al terminar la inspiración se promueve una espiración por el centro respiratorio y a la inversa.

El reflejo de Hering-Breuer consiste en una inhibición de la inspiración, prolongando la espiración ante un incremento del volumen pulmonar previo, así de ese modo se disminuye la sobre distensión pulmonar.

Se cree que en el recién nacido pretérmino dicha disminución del reflejo podría permitir mantener la capacidad funcional residual al acortar la espiración ante

una compliance pulmonar incrementada como suelen tener y evitar el colapso pulmonar.

Además, se ha observado como ante obstrucciones de la vía aérea superior que contribuyen a las apneas, los músculos de la vía aérea superior presentan una activación refleja en respuesta a la obstrucción en niños.

1.2.3 Mecanismos de las Apneas Obstructivas.

Entre algunos de los mecanismos de la apnea obstructiva se han propuesto la inestabilidad de la vía aérea superior, la asincronía de la musculatura de la vía aérea superior con el diafragma, alteraciones estructurales de a la vía aérea superior y otras alteraciones del sistema nervioso central.

La inestabilidad de la vía aérea superior por pérdida del tono muscular o mal posiciones de la cabeza al presentar dichos pacientes un occipucio muy pronunciado les ocasiona posiciones de flexión del cuello que puede colapsar la vía aérea. Existe un estudio realizado por Ruggins en 1991 en la que utilizando un fibroscopio ultra fino determinan dicha obstrucción a nivel de la laringe.(39)

No queda del todo claro si el cierre de la vía aérea es un reflejo de hipoxia asociado con la apnea, o si se trata de una asincronía entre la musculatura de las fosas nasales y el diafragma al succionar el aire de la vía aérea superior provocando el cierre de la misma o si se trata de un colapso por pérdida del tono. En un estudio realizado por Butcher-puech en 1985 se observó como aquellos

pacientes con hemorragias intraventriculares presentaban mayor número de apneas seguramente por un tono disminuido de la musculatura de la vía aérea superior.(40)

El modelo propuesto por Trach para las apneas de la prematuridad muestra dicha asincronía entre la musculatura de las fosas nasales y el diafragma. Explica como la presión negativa generada a nivel de las fosas nasales (por una actuación del diafragma desproporcionada) al pasar por la faringe predispone a un colapso de la misma.(41)

1.2.4 Mecanismos de las Apneas Mixtas.

En las apneas mixtas la mayoría de los episodios de apnea tienen un origen central y se acompañan inmediatamente (1 segundo después) del colapso de la vía aérea.

Upon et al en 1992 estudiaron la respuesta de los recién nacidos prematuros a la obstrucción de la vía aérea superior. Observaron como en los momentos siguientes a la liberación de dicha obstrucción se evidenciaba un incremento del número de apneas centrales. Dicho hallazgo suscitó la posibilidad de que la obstrucción pueda jugar un papel importante en el desarrollo de las apneas centrales.(42) Como se ha comentado anteriormente en la apnea están envueltos una serie de mecanismos en los que la inmadurez del prematuro marcan la frecuencia y la profundidad de las respiraciones, presentando en ocasiones patrones respiratorios periódicos con pequeñas pausas que no son apneas como tales pero que pueden modificar el estado basal del paciente

suscitando una etiología común de las apneas y por tanto lleva a pensar que los diferentes tipos de apneas comparten mecanismos fisiopatológicos comunes aunque el origen de las mismas sea diferente. En el que tanto la obstrucción y la centralidad guardan relación.(33)

1.2.5 Factores involucrados en la apnea.

La mayoría de las apneas en el paciente prematuro son de origen primario y se trata de pacientes sanos. Estas apneas son las llamadas apneas primarias o de la prematuridad y son diagnosticadas por exclusión. Pero existen varias condiciones en las que se pueden ver incrementadas dichas apneas.

1.2.5.1 Respiración periódica, estado de sueño y fatiga diafragmática.

La respiración periódica se define como salvas de actividad respiratoria de 20 segundos o menos separados por pausas respiratorias centrales que van de 3 a 10 segundos.(43) Es relativamente frecuente en la prematuridad y decrece su incidencia a medida que se acercan a término.(44) La etiología es incierta, pero los investigadores están de acuerdo en que no existe relación entre la respiración periódica y las apneas prolongadas.(45) Estudios más recientes contradicen dicho hallazgo encontrando una relación causal entre la respiración periódica y las apneas prolongadas.(46,47) Se ha comprobado que en algunos casos este patrón respiratorio provoca desaturaciones.(47)

Investigaciones realizadas por Schulte et al en 1977 demuestran que la respiración periódica y las apneas son más frecuentes durante la fase REM del sueño.(48) Se sugirió que la causa por la que esto ocurre es por una alteración del estímulo del reflejo inhibitorio costo-frénico que provoca un cambio del movimiento de la pared torácica(49), aunque posteriormente se comprobó que dicho cambio del movimiento de la pared torácica era igual de frecuente en la fase no REM del sueño.(50) Otro estudio realizado sugiere que la hipoxemia podría ser el causante ya que las concentraciones arteriales de oxígeno detectadas durante la fase REM eran inferiores que en las de la fase no REM del sueño.(51) Estos cambios del movimiento de la pared torácica pueden jugar un papel en la etiología de la apnea al incrementar el trabajo respiratorio y provocar fatiga diafragmática, tal como refuerza dicha hipótesis el estudio realizado por Lopes en 1981 en el que se demuestra fatiga diafragmática al realizar electromiogramas del diafragma en pacientes prematuros que tenían apneas.(52) Además se ha demostrado que la posición al dormir también influye en las apneas siendo más frecuentes en decúbito prono.(53)

1.2.5.2 Hipoxia.

La hipoxia favorece depresión respiratoria en prematuros. Un estudio realizado por Weintraub et al en 1992 sugiere que con oxigenoterapia hasta el 40% se observa un descenso en la frecuencia de apneas en los pacientes prematuros.(54)

1.2.5.3 Alteraciones del Sistema Nervioso Central.

Las lesiones traumáticas, las hemorragias intraventriculares o de la matriz germinal y la meningitis se han asociado con apneas. Las apneas pueden estar también ocasionadas por actividad comicial.(55)

1.2.5.4 Persistencia del conducto arterioso.

Se cree que el edema pulmonar que realizan estos pacientes provoca una respuesta de estimulación sobre las fibras C pulmonares que lleva a una situación de apnea mediado por una respuesta vagal.(56)

1.2.5.5 Infección.

En casos de infección, existe incremento de las apneas, aunque su mecanismo no está del todo claro. Se cree que en infecciones pulmonares con afectación del parénquima pulmonar podrían verse alterados los mecanorreceptores. En caso de la enterocolitis necrotizante se cree que la distensión abdominal disminuye la capacidad de expansión torácica, y conjuntamente con los mediadores inflamatorios disminuir el efecto de la vía del vago. Otro proceso infeccioso que provoca apneas es la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) donde estudios realizados por Lindgren et al en 1996 mostraron una correlación de la interleukina-beta1 con la frecuencia de apneas.(57,58)

1.2.5.6 Anemia.

Los bajos niveles de hemoglobina favorece el incremento de apneas. Algunos grupos como el de Joshi en 1987 mostraba como al transfundir a los pacientes prematuros con una hemoglobina baja disminuía el número de apneas.(59) Otros estudios como el de Westkamp et al en 2002 no demuestran dicha disminución de las apneas.(60)

1.2.5.7 Temperatura del entorno.

Los recién nacidos prematuros incrementan la respiración periódica y el número de apneas ante un incremento de la temperatura del entorno. Su mecanismo no está claro.(61)

1.2.5.8 Inmunizaciones.

Se ha descrito apneas tras la administración de la vacuna DTP (Difteria, tétanos y parotiditis).(62)

1.2.5.9 Anestesia y sedación.

Tras la anestesia y bajo drogas sedantes se ha demostrado un claro incremento de las apneas por lo que los pacientes deben de ser monitorizados.(63,64)

1.2.5.10 Reflujo Gastroesofágico.

Algunos autores sugieren que el estímulo del reflejo laríngeo mediado por quimiorreceptores juega un papel importante en el mecanismo de las apneas de la prematuridad;(65) por lo que se cree que puede existir asociación entre reflujo gastroesofágico y las apneas de la prematuridad. Aunque no se ha podido encontrar relación causal entre el reflujo y las apneas.(66–68).

1.2.5.11 Predisposición genética.

Algún estudio empieza a describir una mayor incidencia de las apneas de la prematuridad en hijos de padres consanguíneos(69) y en pacientes gemelares.(70)

1.3 BRADICARDIA COMO RESPUESTA DE LA APNEA

La bradicardia varía según la definición. Se considera bradicardia una caída por debajo de 100 latidos por minuto durante más de 5 segundos. También se suele considerar como bradicardia una caída del 30% por debajo de la frecuencia cardiaca basal.(71) Las bradicardias aisladas sin apnea carecen de importancia clínica. Aquellas bradicardias que se acompañan de apneas son mucho más frecuentes en las apneas prolongadas.(72)

En la mayoría de los casos la apnea o periodo de hipoventilación viene seguido de hipoxemia y posteriormente bradicardia.(73) Inicialmente se pensó que dicha bradicardia era por hipoxemia del miocardio; pero estudios como el de Vyas 1981(74) muestra como la bradicardia ocurre inmediatamente después de la apnea, en apenas un segundo; no dando tiempo para que se produzca dicha hipoxemia del parénquima miocárdico, se cree que esta respuesta podría estar mediada por el nervio vago. Pero otros estudios como los de Poets en 2003 muestran que la bradicardia se produce tras la aparición de la hipoxemia y tras la aparición de la apnea; sugiriendo una intervención de los quimiorreceptores carotídeos y que sería una combinación de la hipoxemia y de la apnea per se.

1.4 LA PAUTA DE DOSIFICACIÓN DE LOS COLIRIOS.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINN) del Hospital Universitario Vall Hebrón (HUVH) se ha venido utilizando la pauta de dilatación para el fondo de ojo que corresponde a 3 gotas de colirio ciclopléjico o

cilopentolato diluido al 0.5% y 3 gotas de fenilefrina diluida al 2.5% administradas a primera hora de la mañana en intervalos de 30 minutos y presionando el conducto lacrimal y secando el sobrenadante con una gasa para minimizar los efectos de absorción del fármaco por la mucosa nasal como demuestran ciertos estudios.

Cabe mencionar que en la UCINN del HUVH a la hora de la exploración no se utilizan ni separadores de los párpados ni se realiza presión externa de la esclera para poder visualizar las zonas más periféricas de la retina; de esta forma se minimiza el estrés causado por el fondo de ojo a los pacientes. Así mismo el personal de enfermería realizará contención del paciente ayudando al explorador mientras se realiza el fondo de ojo.(12–14)

A nivel de las recomendaciones de la Sociedad Española de Pediatría publicadas en la revista Anales de Pediatría en el 2009, se recomienda utilizar la pauta de colirios idéntica a la utilizada en nuestro centro con la salvedad de que se especifica que en pacientes con iris oscuros pueden requerir alguna gota más para conseguir el efecto de dilatación adecuado.

También se especifica en dichas recomendaciones la necesidad de analgesia tópica e intentar asegurar el bienestar del paciente sobre todo si se tiene que utilizar la maniobra de presionar la esclera desde el exterior para poder llegar a visualizar zonas más periféricas de la retina.(75)

En la guía de la retinopatía de la prematuridad del Reino Unido también recomiendan utilizar la combinación de 2-3 gotas de colirio ciclopléjico 0.5% y fenilefrina 2.5% como estándar; pero advierten que en estudios realizados con diversas pautas de colirios se ha visto también efectiva la combinación de ciclopléjico 0.2% y fenilefrina al 1%, pero estas diluciones no existen en formato comercial y han de ser preparadas por los servicios de farmacia de los centros donde se realiza la exploración. Así pues, la recomendación es que siempre que se pueda, se administrará la mínima concentración y dosis posible para conseguir una midriasis efectiva. Y así se minimizarán los efectos de absorción por otras áreas que no sean el ojo.(76)

Existen una amplia gama de combinaciones descritas en la literatura las cuales provocan una dilatación adecuada con unos efectos secundarios mínimos. Un pequeño ensayo clínico(77) (que compara fenilefrina 1% + ciclopléjico 0.2% con fenilefrina 2.5% + tropicamida 0.5%) y dos estudios de cohortes(26,78) comparaban la seguridad y la eficacia de los diferentes tratamientos. Otro estudio observacional usando tropicamida 0,75% + fenilefrina 2.5% no reportó efectos adversos sistémicos.(79)

Los dos estudios de cohortes anteriormente comentados concluyeron que una combinación de fenilefrina 1% y ciclopléjico al 0.2% administrados en 2-3 ocasiones en intervalos de 5 minutos una hora antes de la exploración era suficiente para conseguir una dilatación efectiva y una seguridad en cuanto los efectos secundarios.(26,78)

Otros estudios han demostrado que reduciendo el volumen de las gotas mediante micropipetas(80) y la compresión del conducto lacrimal, retirando con una gasa tras instilar la gota el exceso de colirio que permanece en la conjuntiva, se minimizan los efectos secundarios descritos al evitar que se absorba el medicamento a través de la mucosa nasal y del conducto lácrimo-nasal así como el desbordamiento del colirio sobre la piel provocando una vasoconstricción que hace que la piel claree su coloración alrededor de los párpados.(81)

Queda claro que el procedimiento de la exploración del fondo de ojo es doloroso y que las gotas administradas para la midriasis tienen sus efectos secundarios potencialmente graves para los pacientes prematuros. No existen trabajos en la actualidad que diferencien entre el procedimiento y los efectos secundarios de los fármacos. Por lo que todas las medidas para disminuir el dolor e incrementar el confort de dichos pacientes, así como la disminución de la cantidad de fármaco a administrar ayudarán en el empeño de mitigar dichas consecuencias descritas a nuestros pacientes.

2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

A raíz de las observaciones realizadas por el personal de enfermería en la pérdida de bienestar de dichos pacientes el día de la exploración del fondo; los objetivos principales del estudio son dos:

1. Comparar la ocurrencia en número de eventos de apneas, bradicardias, desaturaciones y retenciones alimentarias el día de la realización de la exploración de fondo de ojo para el cribado de la retinopatía de la prematuridad con el día anterior *para cada una de las pautas de dilatación* indicadas en la unidad de neonatología del Hospital Valle Hebrón de Barcelona.

2. Comparar la ocurrencia en el número de eventos de apneas, bradicardias, desaturaciones y retenciones alimentarias el día de la realización de la exploración de fondo de ojo para cribado de la retinopatía de la prematuridad con el día anterior *entre dos pautas de dilatación* indicadas en la unidad de neonatología del Hospital Valle Hebrón de Barcelona.

3 METODOLOGÍA:

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se desarrolló un estudio de cohortes retrospectivo observacional en el que se incluyeron a todos los recién nacidos prematuros con una edad gestacional igual o inferior a 32 semanas al nacimiento que ingresaron en el Hospital Universitario Valle Hebrón entre enero de 2010 y febrero de 2012 y se encontraban bajo monitorización cardiorrespiratoria y de pulsioximetría continua.

A todos estos recién nacidos se les realizó al menos una exploración de fondo de ojo. En los casos en los que se realizó más de una exploración de fondo de ojo en un mismo recién nacido, se incluyeron todas las exploraciones realizadas que reunían los criterios de realización del estudio.

Se realizaron distinciones entre primera exploración de fondo de ojo al ser la primera vez que entraban en contacto con el fármaco y estudios posteriores incluyendo todas las exploraciones realizadas en un segundo análisis.

Se recogió información de cada recién nacido durante el día anterior (período control) y el mismo día de la realización del fondo de ojo (período post-exploración).

3.1.1 Instrumentos de la recogida de datos.

Para la recogida de datos se utilizó el programa informático Metavision® de historia clínica informatizada adaptado a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Valle Hebrón de Barcelona. Dicho programa recoge minuto a minuto variables de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria mediante electrodos de superficie y saturación de hemoglobina mediante pulsioximetría.

La recogida de dichos datos era sensada a partir de los monitores de la marca General Electrics Healthcare® Solar 8000i y transferidos a la base de datos del programa informático Metavision®

The screenshot shows the Metavision software interface. At the top, there is a status bar with patient information: "Llit: D Naix: 12/04/2010 11:24 SG: 26.6 setmanes Pes naix: 970 g". Below this is a menu bar with options like "General", "Gràfica general", "Tractaments", etc. The main area is a data table with columns for time (9:00, 10:00, 11:00, 12:00, 13:00, 14:00, 15:00, 16:00, 17:00, 18:00, 19:00, 20:00) and rows for various clinical parameters. The parameters are grouped into categories like Cardio, Respiratori, Neurologic-Tissular, Gastrointestinal, Temperatura, Diuresi, and Somatometria. The table contains numerical data points for each parameter at each time interval.

Paràmetre	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
Cardio												
FC	168	157	158	176	169	156	162	155	168	147	172	159
TAS/TAD/TAM Inv.							79.53					
PVC/PA/PSV							79.53/63					
TAS/TAD/TAM_U_1												
Respiratori												
Modalitat ventilatòria	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV
FiO2/nu/PEEP	54%	46%	46%	42%	49%	42%	40%	40%	43%	43%	45%	44%
SvO2/PO2 /PO2trans												
Sat Hb prepost	94	94	97	79	94	95	95	92	91	91	86	97
FR	31	31	36		26	28	27	22	40	31	35	34
Aspiració secrecions					++++,Grogues						++Espesses	
Neurologic-Tissular												
Oximetria cerebral EDR/IO												
Pupils DE - Drenatge LCR												
Gastrointestinal												
Enteral boca /sonda	0/32			0/32			0/32			0/32		
Retenció introduïda/afançada	0/0			0/0			0/0			0/0		
Vòmits/Contingut gàstric												
Depos. Quant./Aspecte											++Gumollosa	
Temperatura												
T° axil/ar/T° rectal				36,8			36,3				36	
T° - Humitat incubadora							27,4				28,4	
Diuresi												
Diuresi (volum)	0,0	0,0	0,0	28,0	0,0	0,0	36,0	0,0	0,0	0,0	41,0	0,0
Somatometria												
Pes actual												
Long actual												
PC actual												
Perim abd actual												
Altres controls												
Pulsioximetria												

Imagen 1. Ejemplo de pantalla del programa Metavision®

También quedaban registradas en el programa informático Metavision® las características ventilatorias y la FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno) de aquellos pacientes que llevaban soporte respiratorio con ventilador Dräger babylog® en sus diversos modelos.

Además, se revisaron las historias clínicas recogiendo otros datos demográficos, medicación administrada, dispositivos que llevaban en el periodo de estudio, así como patologías sufridas y los cursos de enfermería realizados sobre los pacientes en los días analizados. Dichos datos también quedaban registrados en los apartados correspondientes para dicho fin en el programa informático Metavision®.

3.1.2 Pautas de dilatación administradas y grupos de análisis.

La pauta de medicación oftálmica para la dilatación indicada para el cribaje de la retinopatía de la prematuridad en la unidad de neonatología del Hospital Valle Hebrón de Barcelona; cambió a fecha de 23 de febrero de 2011. Dicho cambio fue debido a que con menor administración de medicación se obtenían iguales resultados de dilatación pupilar para la exploración de fondo de ojo a nivel de las publicaciones más recientes durante aquel periodo.

Denominaremos pauta A de dilatación a la pauta administrada antes del 23 de febrero de 2011 y pauta B de dilatación a la administrada a partir de dicha fecha y posteriormente.

La pauta A consiste en la administración de 3 gotas de colirio ciclopléjico 0,5% más 3 gotas de colirio de fenilefrina 2.5% administrando una gota de cada colirio cada 30 minutos, mientras que la pauta B consiste en la administración de 1 gota de colirio ciclopléjico 0.2% más 1 gota de colirio de fenilefrina 1% en una única administración.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Se **incluyeron** los recién nacidos o derivados de otros centros que por protocolo debían realizarse el fondo de ojo de cribaje de la retinopatía de la prematuridad y que se encontraban bajo monitorización cardiorrespiratoria y de pulsioximetría continua en el momento de la exploración.

Dicho protocolo indica que se realizarán fondo de ojo todos los recién nacidos menores o igual a 32 semanas de edad gestacional al nacimiento o que tuvieran un peso inferior a los 1500 gramos al nacimiento.

Se **excluyeron** aquellas exploraciones de fondo de ojo:

- que iniciaron el día de la exploración un cuadro infeccioso clínico (confirmado posteriormente por cultivos o parámetros serológicos),
- aquellos recién nacidos con intubación traqueal y bajo ventilación mecánica en el periodo de análisis,
- aquellos recién nacidos a los que se les transfundió concentrado de hematíes en el periodo de análisis,

- aquellas exploraciones de fondo de ojo en los que el registro informatizado a través de Metavision ® había sufrido incidencias por pérdida de alguno de los sensores o por incidencia en el registro de los valores por parte del programa informático siendo imposible su análisis en su totalidad en al menos una de las variables principales,
- aquellas pautas de dilatación que por otras circunstancias no se adaptaran a las pautas A o B,
- patologías como infecciones por VRS, postoperatorio inmediato,... que podrían causar apneas como síntoma de la propia patología.

Se excluyeron franjas horarias de recogida de datos si presentaban:

- temperatura axilar del recién nacido registrada en la gráfica con valores extremos; superiores a 38°C o menores a 35,8°C. Ocasionando una pérdida de registros controlada en dicha franja horaria sin llegar a excluir de forma total la exploración de fondo de ojo.
- pérdida de más de un 10% de los registros a analizar, según el intervalo horario al que pertenecieran, perdiendo dicho intervalo para el análisis.

Debido a que incluimos todos los fondos de ojo realizados a los pacientes; hay 5 pacientes que se realizaron exploraciones con ambas pautas (inician pauta A y continúan con la B a lo largo del ingreso). Por lo que dichos pacientes son eliminados del estudio para poder analizar de forma correcta todas las

exploraciones realizadas a un mismo paciente, para que pertenezcan a un mismo grupo de pauta de dilatación.

3.3 VARIABLES DE ESTUDIO.

Las variables del estudio se recogen por exploración de fondo de ojo realizado a un paciente. Para ello se utiliza el día previo al fondo de ojo como periodo control y el día de la realización del fondo de ojo como periodo post exploración.

Son recogidas en la hoja de recogida de datos (ver anexo 1 hoja de recogida de datos) y contabilizadas a través de los datos proporcionados en intervalos de un minuto por los sensores de monitorización cardiorrespiratoria y de pulsioximetría continua, que nos ofrecen frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de hemoglobina en intervalos de un minuto.

Posteriormente dichos valores se trataron en una hoja de Excel de Microsoft® recogiendo los eventos de las variables anteriormente descritas.

HORA	FC	SATHB	FR	BC (valor)	DS (valor)
10/05/2011 9:00	139			13	30
10/05/2011 9:00		97			
10/05/2011 9:00			60		
10/05/2011 9:01	140				
10/05/2011 9:01		96			
10/05/2011 9:01			69		
10/05/2011 9:02	149				
10/05/2011 9:02		94			
10/05/2011 9:02			57		
10/05/2011 9:03	153				
10/05/2011 9:03		97			
10/05/2011 9:03			102		
10/05/2011 9:04	152				
10/05/2011 9:04		94			
10/05/2011 9:04			29		
10/05/2011 9:05	145				
10/05/2011 9:05		94			
10/05/2011 9:05			34		

Imagen 2. Ejemplo de 5 primeros minutos de estudio de una de las hojas de Excel. Por cada exploración se analizaban los 2880 minutos correspondientes periodo control y de estudio.

3.3.1 Variables principales de estudio:

Las variables principales del estudio son las apneas, las bradicardias, las desaturaciones y las retenciones alimentarias.

Se definen de la siguiente forma:

- **Bradicardia**

Se catalogó de bradicardia aquellas frecuencias cardiacas inferiores a 100 latidos por minuto.

Así mismo se catalogó de Bradicardia aquellas disminuciones de más 25 latidos por minuto sobre la basal cuando el valor de la frecuencia respiratoria sensado era inferior a 15 respiraciones por minuto. Para dicha característica se valoraron los 3 minutos previos y posteriores al valor de frecuencia respiratoria inferior a 15 respiraciones por minuto.

- **Desaturación**

Se catalogó de desaturación aquellas saturaciones inferiores a 86%.

También se catalogó como desaturación aquellos eventos en los que se registró una frecuencia respiratoria inferior a 15 respiraciones por minuto junto con una

disminución de la saturación de 7 puntos con respecto a la basal los 3 minutos previos y posteriores al valor afectado de la frecuencia respiratoria.

En los cuadros de desaturación o bradicardia con duración continua de más de un minuto en el registro se catalogaron de evento único hasta que en el registro aparecía nuevamente un resultado normal a pesar de la duración de estos.

- **Apnea**

Se catalogó de apnea aquellos eventos en los que existía bradicardia y desaturación en el mismo minuto o en el minuto anterior o posterior a uno de los dos eventos.

Así mismo también se consideró apnea cuando junto con una desaturación existe una variabilidad de la frecuencia cardiaca de más de 25 latidos por minuto con respecto a la basal en los 3 minutos previos y posteriores. O cuando junto con una Bradicardia existe una disminución de la saturación de hemoglobina de 7 puntos o más en los 3 minutos previos o posteriores.

También consideramos apnea cuando junto con el valor de Frecuencia respiratoria inferior a 15 respiraciones por minuto se asociaba cambios de la línea basal de más de 7 puntos en la saturación de hemoglobina y de más de 25 latidos por minuto en la frecuencia cardiaca en los 3 minutos previos o posteriores.

- **Retenciones alimentarias.**

Las retenciones alimentarias fueron medidas bajo aspiración con sonda nasogástrica u oro-gástrica justo en el momento antes de iniciar la nueva toma alimentaria y se midieron en mililitros. Por lo que era preciso que fueran portadores de sonda alimentaria en el momento de la valoración.

Posteriormente se realizan 2 categorías más que resultan del sumatorio de apneas + bradicardias y apneas + desaturaciones.

3.3.2 Periodos de análisis de las principales variables de estudio.

Para una mejor valoración y análisis de los efectos sistémicos de los fármacos empleados, se clasificaron los síntomas según los siguientes intervalos horarios, siguiendo parcialmente el periodo de semivida de eliminación de los fármacos:

- de 9:00 a 15:00h (periodo inmediatamente después de la realización del fondo de ojo),
- de 15:00h a 21:00h
- de 21:00h a 7:00 h.

Se descartaron las horas de 7:00h a 9:00h, ya que en dicho intervalo de horas se instilaban las gotas y se realizaban las exploraciones del fondo de ojo, conllevando con ello un momento de molestia al paciente y mayor variabilidad de los registros siendo poco veraces.

Posteriormente se incluyen 2 periodos horarios resultados de sus respectivos sumatorios para poder evaluar los periodos con la respuesta de los turnos de enfermería, así como un periodo global de todo el día para su evaluación conjunta.

- De 9:00h a 21:00h
- De 9:00h a 7:00h

Otras variables recogidas a nivel horario:

Se registraron los valores de temperatura axilar cuando éstos estaban recogidos en la historia informatizada. Los valores estaban apuntados a una hora determinada cuando era anotado por enfermería.

3.3.3 Otros datos recogidos.

Se recogieron otros datos al nacimiento *de cada paciente* incluido en el estudio como el sexo, las semanas de edad gestacional y el peso al nacimiento.

Además, se incluyeron datos recogidos en el momento de la realización *de la exploración* de cada fondo de ojo que fueron:

- edad en días de vida en el momento de la exploración del fondo de ojo,
- peso del neonato,
- signos de infección presentes,

- cantidad de las tomas de leche en mililitros,
- hemoglobina del paciente en gramos/dL más reciente en el momento de la exploración y antigüedad del registro de dicha hemoglobina,
- transfusiones de concentrado de hematíes (sí/no y fecha).

Otros datos recogidos de forma descriptiva y para poder establecer comparabilidad entre los grupos de estudio fueron:

Patologías relacionadas con las apneas en el momento de la exploración, o necesidad de soporte respiratorio o vasoactivo como:

- displasia broncopulmonar (DBP),
- hemorragia cerebral intraventricular (HIV),
- ductus arterioso persistente (DAP),
- infección activa, pero en tratamiento y asintomática,
- ventilación mecánica invasiva (VM),
- ventilación mecánica no invasiva (CPAP) (modalidades Dräger®, Arabella®, Giullia®, o cánulas nasales de alto flujo)
- oxigenoterapia (en cánulas nasales o administrado en la incubadora),
- necesidad de medicación vasoactiva,
- cuadros de convulsiones,
- enterocolitis necrotizante (ECN),
- y otras patologías.

Se catalogaron como No presentes, presentes o resueltas en el momento de la exploración de fondo de ojo.

Medicaciones utilizadas en el momento de la exploración como:

- antibioterapia
- cafeína,
- polivitamínico,
- ferrotterapia oral,
- analgesia y sedantes,
- y otras medicaciones de interés como vacunas...

Se catalogaron como Presentes o No presentes.

Presencia de dispositivos en el momento de la exploración como:

- Sonda de alimentación.
- Vía central de acceso periférico tipo silastic,
- Vía central de calibre grande tipo seldinger,
- Vía periférica,
- Dispositivo nasal de CPAP,
- Tubo Traqueal,
- Cánulas nasales de oxigenoterapia o de alto flujo,
- Otras

Se catalogaron como presentes o no presentes.

Se registraron los comentarios de Enfermería con respecto a efectos secundarios derivados de los colirios u fondo de ojo en los diversos turnos o si el paciente se encontraba peor y era valorado por enfermería atribuyendo la causalidad a la exploración o a los colirios.

Los turnos de enfermería se dividen en turnos de 12 horas de trabajo, mañana y noche, en día previo (control) y día de la exploración del fondo de ojo (estudio).

Se registraron como estable, empeoramiento por fondo de ojo o empeoramiento por otras causas.

Con todos estos datos se generó una base de datos Acces de Microsoft® donde posteriormente fueron extraídos los datos para su análisis.

Ver Hoja de recogida de datos en Anexo 1.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las principales variables de estudio que corresponden al número de síntomas de apnea, bradicardia, desaturación y retenciones alimentarias se trataron como variables continuas.

Se compararon las características de los recién nacidos al nacimiento y en el momento de la realización de cada fondo de ojo entre los que siguieron la pauta A de dilatación y los que siguieron la pauta B de dilatación mediante el test Chi-cuadrado para las variables categóricas y el test de T de Student para las

variables continuas excepto para la variable del número de exploraciones en el que se compararon las medianas mediante el test de Kruskal-Wallis.

Se analizaron las diferencias en la presencia de apneas, bradicardia, desaturaciones, y retenciones alimentarias entre el día anterior (periodo control) y el día de la realización del fondo de ojo (periodo post exploración) para cada una de las pautas de dilatación de forma independiente mediante modelos de regresión binomial negativa de comparación de datos pareados y por sus diferentes intervalos horarios según los criterios establecidos. Se expresaron los resultados en forma de mediana con intervalo de mínimo y máximo, así como los análisis como IRR (Incidencia Rate Ratio o razón de tasas de incidencia).

Se analizaron las diferencias entre las principales variables de estudio entre la pauta B y la pauta A de dilatación mediante regresión binomial negativa de comparación de datos pareados.

Finalmente se analizaron los datos de las patologías en el momento del último fondo de ojo registrado en cada paciente mediante test de chi cuadrado para variables categóricas.

Los test de hipótesis estadística fueron de dos colas con un nivel de significación estadística de 0,05.

Los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA 14.0 (Stata Corporation, College Station, Texas).

4 RESULTADOS:

En dicho periodo nacieron o ingresaron un total de 504 recién nacidos de 32 semanas de edad gestacional o inferior o menores de 1500 gramos. De éstos 213 recién nacidos se encontraban en la unidad bajo monitorización continua para poder llevar el análisis. El resto no se encontraban en la unidad al ser paciente éxitus o que habían ingresado en la unidad de cuidados mínimos (sin capacidad de monitorización continua) o habían sido derivados a otro centro.

Se incluyeron en el estudio un total de 802 exploraciones de fondo de ojo correspondientes a 213 recién nacidos: 396 exploraciones para la pauta A y 406 exploraciones para la pauta B.

De los cuales se tuvieron que eliminar 5 recién nacidos por presentar fondos de ojo de ambas pautas de dilatación.

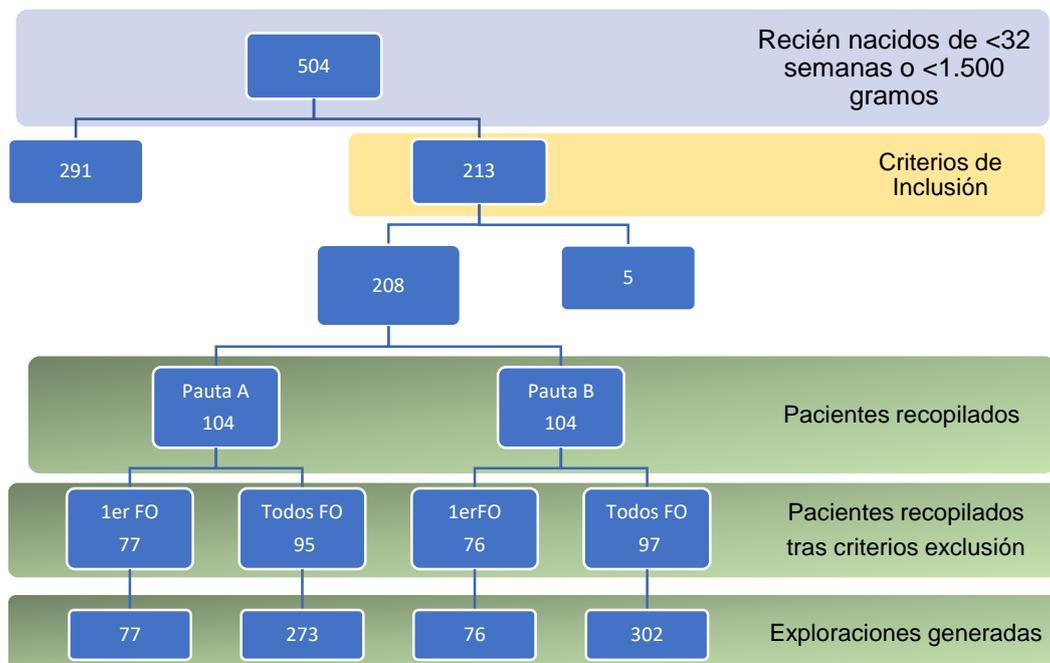


Diagrama 1. Diagrama de flujo de los recién nacidos y sus exploraciones generadas.

4.1 RESULTADOS PARA PRIMERA EXPLORACIÓN DE FONDO DE OJO.

Se recogen un total de 208 pacientes, pertenecen al grupo con la pauta A de tratamiento un total de 104 y al grupo B un total de 104 pacientes.

Tras aplicar los criterios de exclusión quedan un total de 77 en grupo en la pauta de tratamiento A y 76 en grupo de pauta de tratamiento B. Generando una exploración por paciente ya que se trata solamente del primer fondo de ojo.

4.1.1 Características de los grupos para la primera exploración de fondo de ojo.

Los recién nacidos de la pauta A tenían una edad gestacional media de 27,6 (+/- 2,0) semanas de edad gestacional y un peso de 1.030 (+/-310) gramos al nacimiento siendo el 39% de sexo femenino y el 61% de sexo masculino. (Tabla 1a). Los pacientes de la pauta B tenían una edad gestacional media de 27,7 (+/- 1,9) semanas de edad gestacional y un peso de 1.007 (+/- 258 gramos) siendo el 50% de sexo femenino y 50% de sexo masculino. Al comparar los pacientes de ambos grupos se observa que no existen diferencias entre ambos grupos. (Tabla 1a).

Tabla 1a. Características de los recién nacidos para primera exploración de fondo de ojo.

	Pauta A (n=77)	Pauta B (n=76)	p
Sexo (niña vs. niño)	39	50	0,169
Peso al nacimiento (gramos)	1030 (310)	1007 (258)	0,612
Edad gestacional (Semanas)	27,6 (2,0)	27,7 (1,9)	0,605

Los valores son porcentajes para las variables categóricas y medias

(desviación estándar) para las variables continuas.

Las características clínicas de los recién nacidos el día de la primera exploración de fondo de ojo realizada se muestran en la tabla 1b. Los recién nacidos incluidos en la *pauta A* presentaban una edad media de 33,4 (+/- 8,8) días de vida, un peso medio el día de la exploración de 1.469 (+/- 374) gramos, una cantidad por toma de leche artificial o materna de 29,6 (+/- 8,8) mililitros, una hemoglobina media de 10,4 (+/- 1,9) gramos/dL. En la pauta A se transfundieron el 72,7% de los recién nacidos y el número de exploraciones de fondo de ojo fue de 2 de media con un rango intercuartil de 1-3.

En la *pauta B* la edad media de la primera exploración de fondo de ojo era de 33,4 (+/- 10,8) días de vida, el peso medio el día de la exploración de 1.473 (+/- 421) gramos, la cantidad por toma de leche artificial o materna de 28,2 (+/- 11,7) mililitros y la hemoglobina media de 10,4 (+/- 2,0) gramos/dL. En la pauta B se transfundieron el 73,7% de los pacientes y el número de exploraciones de fondo de ojo fue de 2 de media con un rango intercuartil de 1-4. (tabla 1b).

Así mismo se compararon los datos referentes a patología activa en el momento de la exploración, la medicación administrada y los dispositivos que portaba en dicho momento los pacientes obteniendo los siguientes resultados. (tabla 1b).

Los recién nacidos de la *pauta A* presentaban; displasia broncopulmonar activa en un 6,5%; hemorragia intraventricular en un 14,3%; ductus arterioso persistente en un 1,3%; infección activa pero controlada en el momento de la exploración en un 19,5%; portador de CPAP en el momento de la exploración en un 35,1%; precisaba oxigenoterapia en un 79,2%; presentaba cuadro de enterocolitis necrotizante en tratamiento un 3,9%; y ningún paciente de la pauta A precisaba soporte vasoactivo, o presentaba convulsiones en el momento de la primera exploración.

Los recién nacidos de la *pauta B* presentaban; displasia broncopulmonar activa en un 1,3%; hemorragia intraventricular en un 25%; ductus arterioso persistente en un 1,3%; infección activa pero controlada en el momento de la exploración un 19,7%; portador de CPAP en el momento de la exploración un 46,1%; precisaba oxigenoterapia un 78,9%; presentaban cuadro de enterocolitis necrotizante en tratamiento un 1,3%; y ningún paciente de la pauta B precisaba soporte vasoactivo, o presentaba convulsiones en el momento de la primera exploración. (Tabla 1b).

En cuanto a la medicación administrada los recién nacidos de la *pauta A* de tratamiento se registró que estaban recibiendo antibioterapia un 20,8%; cafeína un 81,8%; Polivitamínico un 87%; ferrotterapia oral un 33,8%; analgesia convencional un 6,5%; otras medicaciones un 29,9%. En los recién nacidos de

la pauta A no se registraron pacientes que recibieran vacunación ni medicación anticonvulsivante durante la primera exploración. (Tabla 1b)

Los recién nacidos la *pauta B* se registró que estaban recibiendo antibioterapia en un 21,1%; cafeína en un 88,2%; polivitamínico en un 92,1%; ferrotterapia oral en un 42,1%; analgesia convencional en un 6,6%; otras medicaciones en un 22,4%. Los recién nacidos de la pauta B así como los recién nacidos de la pauta A no se observaron pacientes que recibieran vacunación ni medicación anticonvulsivante durante la primera exploración de fondo de ojo. (Tabla 1b).

Los dispositivos que llevaban los recién nacidos durante el periodo de estudio de la exploración en la pauta A, se observó que portaban sonda oro o nasogástrica en un 97,4%; catéter epicutáneo-cava (tipo silastic) en un 18,2%, catéter central (tipo seldinger) en un 2,6%; vía de acceso periférico en un 23,4%; dispositivo nasal CPAP en un 33,8%, cánulas nasales en un 28,6% y otros dispositivos en un 11,7%. Mientras que los recién nacidos de la *pauta B* portaban sonda oro o nasogástrica en un 100%; catéter epicutáneo-cava (tipo silastic) en un 14,5%, catéter central (tipo seldinger) en un 0%; vía de acceso periférico en un 19,7%; dispositivo nasal CPAP en un 46,1%, cánulas nasales en un 25% y otros dispositivos en un 3,9%. (tabla 1b)

Al realizar el análisis estadístico para comprobar la homogeneidad de ambas pautas de dilatación, no se evidenció que existieran diferencias en ninguna de las variables estudiadas siendo por tanto ambos grupos homogéneos. (Tabla 1b)

Tabla 1b. Descripción de las exploraciones aportadas por los participantes según las diferentes características clínicas en la primera exploración de fondo de ojo.

	Pauta A (n=77)	Pauta B (n=76)	p
Características de paciente			
Sexo (niña vs. niño)	39	50	0,169
Peso al nacimiento (gramos)	1.030 (3010)	1.007 (258)	0,612
Edad gestacional (semanas)	27,6 (2,0)	27,7 (1,9)	0,605
Características de la exploración			
Edad el día de la exploración (días)	33,4 (8,8)	33,4 (10,8)	0,991
Peso el día de la exploración (gramos)	1.469 (374)	1.473 (421)	0,946
Signos de infección (sí vs. no)	0	0	NA
Cantidad de las tomas (ml)	29,6(8,8)	28,2(11,7)	0,417
Concentración de Hb (g/dl)	10,4(1,9)	10,4(2,0)	0,977
Transfusiones sangre (sí vs. no)	72,7	73,7	0,894
Nº de exploraciones por paciente	2 (1-3)	2 (1-4)	0,977
Patologías			
Dbp (activa vs. No/resuelta)	6,5	1,3	0,209
HIV (activa vs. No/resuelta)	14,3	25	0,095
Ductus (activa vs. No/resuelta)	1,3	1,3	1
Infección (activa vs. No/resuelta)	19,5	19,7	0,968
VM (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
CPAP (activa vs. No/resuelta)	35,1	46,1	0,166
Oxigenoterapia (activa vs. No/resuelta)	79,2	78,9	0,967
Soporte inotrópico (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
Convulsiones (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
ECN (activa vs. No/resuelta)	3,9	1,3	0,620
Medicación administrada			
Antibióticos (Sí vs. No)	20,8	21,1	1
Cafeína (Sí vs. No)	81,8	88,2	0,366
Polivitamínico (Sí vs. No)	87	92,1	0,429
Hierro (Sí vs. No)	33,8	42,1	0,32
Analgésicos (Sí vs. No)	6,5	6,6	1
Vacunas (Sí vs. No)	0	0	NA
Anticonvulsivantes (Sí vs. No)	0	0	NA
Otros medicamentos (Sí vs. No)	29,9	22,4	0,358
Dispositivos			
Sonda oro o nasogástrica (Sí vs. No)	97,4	100	0,497
Vía tipo Silastic (Sí vs. No)	18,2	14,5	0,663
Vía tipo Seldinger (Sí vs. No)	2,6	0	0,497
Vía periférica (Sí vs. No)	23,4	19,7	0,695
Dispositivo nasal CPAP (Sí vs. No)	33,8	46,1	0,139
Tubo Traqueal (Sí vs. No)	0	0	NA
Cánulas nasales (Sí vs. No)	28,6	25	0,716
Otros dispositivos (Sí vs. No)	11,7	3,9	0,130

Los valores son porcentajes para las variables categóricas y medias (desviación estándar) para las variables continuas, excepto para la variable nº de exámenes por paciente que es mediana (rango intercuartílico).

NA: No se puede evaluar por falta de casos

4.1.2 Análisis de las principales variables de estudio para primera exploración de fondo de ojo.

Observamos un incremento de los eventos de bradicardia y desaturaciones entre el periodo control y el periodo post exploración, con diferencias estadísticamente significativas en todos los intervalos horarios como se puede observar en la tabla 2. Podemos observar para bradicardia tanto en la pauta A con IRR 1,16 (IC 95% 1,09-1,23), como en la pauta B con IRR 1,21 (IC 95% 1,12-1,31) para el intervalo horario global de 9h-7h por ejemplo en el que se produce dicho incremento. Los resultados para el resto de intervalos horarios fueron similares.

Así mismo cuando realizamos sumatorio de Apnea + Bradicardia o Apnea + Desaturación seguimos obteniendo diferencias significativas en todos los intervalos horarios. (tabla 2).

A nivel de los eventos de apnea observamos una tendencia clara al incremento dentro de la pauta A y dentro de la pauta B al comparar el periodo control con el periodo post exploración. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en los intervalos horarios de 9:00h a 15:00h para pauta A con IRR 2,02 (IC 95% 1,16-3,52). En la pauta B también encontramos un incremento con significancia estadística en los intervalos horarios 9:00h a 15:00h con IRR 1,87 (IC 95% 1,27-2,73) y de 21:00h a 7:00h con IRR 1,95 (IC 95% 1,26-3,01). (tabla 2)

En los eventos de la variable de retenciones alimentarias, observamos también una tendencia al incremento de eventos entre el periodo de control y el periodo

post exploración en ambas pautas de tratamiento. A pesar de observar dicho incremento sólo tienen significancia estadística el intervalo horario unificado de 9:00h a 7:00h de la pauta A con IRR 1,08 (IC 95% 1,00-1,16). En la pauta B obtenemos significancia estadística en los intervalos horarios de 21:00h a 7:00h con IRR 1,16 (IC 95% 1,02-1,32) y en los unificados 9:00h a 21:00h con IRR 1,18 (IC 95% 1,00-1,38) y de 9:00h a 7:00h con IRR 1,10 (IC 95% 1,02-1,18). (Tabla 2)

Al comparar la diferencia de número de eventos del período control al período post-exploración entre la pauta A y la pauta B, no se muestran diferencias estadísticamente significativas en bradicardias y desaturaciones o las variables unificadas apneas + bradicardias y apneas + desaturaciones. No obstante, sí que observamos una tendencia a realizar menos eventos de bradicardias, desaturaciones y retenciones alimentarias en la pauta B comparado con la pauta A y un aumento del número de apneas, especialmente en el intervalo horario de 15h-21h con IRR 2.12 (1.03 a 4.36).

A nivel de las retenciones alimentarias observamos una disminución estadísticamente significativa en los intervalos horarios de 21:00h a 7:00h con IRR 0,45 (IC 95% 0,23-0,89) y en el intervalo de 9:00h a 7:00h con IRR 0,53 (IC 95% 0,32-0,88). (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación en la presencia de síntomas de apnea, bradicardia, desaturaciones y retenciones alimentarias antes y después de cada exploración entre las dos pautas de dilatación. Primera exploración de fondo de ojo.

	Pauta A					Pauta B					p-valor del cambio entre las diferencias entre pautas****		
	Número de síntomas*					Número de síntomas*							
	N	Periodo control	Periodo post-exploración	IRR (95% CI)**	*p-valor del cambio***	N	Periodo control	Periodo post-exploración	IRR (95% CI)**	*p-valor del cambio***			
Apneas													
9h-15h	66	0 (0-8)	0 (0-5)	2,02 (1,16 - 3,52)	0,013	68	0 (0-5)	0 (0-11)	1,87 (1,27 - 2,73)	0,001	0 (18-3)	1,53 (0,66 - 3,56)	0,323
15h-21h	65	0 (0-5)	0 (0-2)	0,81 (0,36 - 1,83)	0,614	66	0 (0-5)	0 (0-24)	0,65 (0,30 - 1,43)	0,284	0 (5-2)	2,12 (1,03 - 4,36)	0,043
9h-21h	68	0 (0-10)	0 (0-6)	1,26 (0,97 - 1,65)	0,086	68	0 (0-6)	0 (0-35)	1,08 (0,79 - 1,46)	0,634	0 (-10-5)	1,36 (0,76 - 2,44)	0,295
21h-7h	64	0 (0-5)	0 (0-6)	1,01 (0,61 - 1,67)	0,882	68	0 (0-3)	0 (0-11)	1,95 (1,26 - 3,01)	0,003	0 (5-3)	0,99 (0,49 - 2,01)	0,978
9h-7h	64	1 (0-12)	1 (0-8)	1,14 (0,98 - 1,33)	0,080	63	1 (0-9)	1 (0-46)	1,20 (0,98 - 1,47)	0,074	0 (-12-6)	1,17 (0,71 - 1,93)	0,547
Bradicardias													
9h-15h	57	1 (0-5)	1 (0-11)	1,35 (1,05 - 1,86)	0,024	64	1 (0-6)	1 (0-11)	1,43 (1,23 - 1,67)	0,000	0 (-4-11)	0,85 (0,53 - 1,37)	0,505
15h-21h	64	0 (0-8)	1 (0-22)	1,58 (1,34 - 1,87)	0,000	66	1 (0-8)	1 (0-11)	1,32 (1,14 - 1,54)	0,000	0 (-3-16)	0,84 (0,55 - 1,30)	0,438
9h-21h	66	1 (0-14)	2 (0-32)	1,25 (1,14 - 1,37)	0,000	67	2 (0-13)	2 (0-22)	1,23 (1,14 - 1,33)	0,000	0 (-7-22)	0,84 (0,59 - 1,19)	0,328
21h-7h	59	2 (0-15)	1 (0-13)	1,15 (1,00 - 1,33)	0,057	67	1 (0-11)	1 (0-15)	1,38 (1,12 - 1,70)	0,002	0 (-11-10)	1,06 (0,62 - 1,80)	0,834
9h-7h	61	3 (0-25)	3 (0-36)	1,16 (1,09 - 1,23)	0,000	64	3 (0-15)	3 (0-31)	1,21 (1,12 - 1,31)	0,000	0 (-13-14)	1,05 (0,71 - 1,54)	0,804
Desaturaciones													
9h-15h	75	12 (0-47)	11 (0-45)	1,05 (1,03 - 1,07)	0,000	71	10 (0-32)	9 (0-43)	1,06 (1,04 - 1,08)	0,000	0 (-21-33)	0,94 (0,74 - 1,18)	0,573
15h-21h	75	10 (0-39)	9 (0-51)	1,06 (1,04 - 1,08)	0,000	72	8 (0-37)	7 (0-49)	1,06 (1,04 - 1,09)	0,000	0 (-26-25)	0,98 (0,76 - 1,26)	0,871
9h-21h	75	22 (0-77)	21 (0-89)	1,03 (1,02 - 1,04)	0,000	71	20 (0-69)	18 (0-78)	1,04 (1,02 - 1,05)	0,000	-1 (-34-58)	0,98 (0,79 - 1,21)	0,833
21h-7h	69	18 (0-85)	14 (0-97)	1,03 (1,02 - 1,04)	0,000	67	11 (0-59)	17 (0-76)	1,03 (1,02 - 1,04)	0,000	-3 (-23-32)	1,23 (0,96 - 1,57)	0,102
9h-7h	71	39 (2-160)	35 (2-186)	1,02 (1,01 - 1,02)	0,000	66	33 (0-116)	38 (0-150)	1,02 (1,02 - 1,03)	0,000	-2 (-54-74)	1,07 (0,87 - 1,31)	0,513
Retenciones													
9h-15h	62	0 (0-8)	0 (0-9)	1,01 (0,73 - 1,40)	0,953	69	0 (0-7)	0 (0-6)	1,26 (0,94 - 1,68)	0,120	0 (-8-9)	0,58 (0,29 - 1,17)	0,127
15h-21h	63	0 (0-7)	0 (0-7)	1,23 (0,99 - 1,53)	0,056	68	0 (0-9)	0 (0-7)	1,24 (0,93 - 1,64)	0,140	0 (-7-5)	0,82 (0,41 - 1,64)	0,581
9h-21h	62	1 (0-11)	1 (0-13)	1,10 (0,96 - 1,26)	0,154	67	0 (0-12)	0 (0-11)	1,18 (1,00 - 1,38)	0,050	0 (-11-12)	0,64 (0,36 - 1,13)	0,121
21h-7h	59	1 (0-20)	1 (0-32)	1,07 (0,95 - 1,20)	0,289	65	0 (0-18)	0 (0-22)	1,16 (1,02 - 1,32)	0,024	0 (-10-32)	0,45 (0,23 - 0,89)	0,021
9h-7h	58	3 (0-20)	3 (0-37)	1,08 (1,00 - 1,16)	0,041	62	1 (0-26)	2 (0-25)	1,10 (1,02 - 1,18)	0,017	0 (-12-34)	0,53 (0,32 - 0,88)	0,014
Apneas y desaturaciones													
9h-15h	65	12 (0-47)	12 (0-45)	1,05 (1,03 - 1,06)	0,000	68	12 (0-32)	10 (0-43)	1,05 (1,03 - 1,07)	0,000	1 (-21-32)	0,92 (0,74 - 1,15)	0,453
15h-21h	64	11 (0-39)	10 (0-51)	1,06 (1,04 - 1,08)	0,000	66	9 (0-37)	8 (0-49)	1,06 (1,04 - 1,09)	0,000	0 (-18-25)	0,95 (0,74 - 1,21)	0,663
9h-21h	67	23 (0-80)	21 (0-89)	1,03 (1,02 - 1,04)	0,000	68	22 (2-69)	21 (0-80)	1,03 (1,02 - 1,04)	0,000	-3 (-35-57)	1,03 (0,84 - 1,27)	0,787
21h-7h	62	19 (0-85)	15 (0-97)	1,03 (1,02 - 1,04)	0,000	65	13 (2-59)	18 (0-77)	1,03 (1,01 - 1,04)	0,000	-4 (-22-32)	1,26 (0,99 - 1,62)	0,063
9h-7h	64	40 (2-161)	36 (2-186)	1,02 (1,01 - 1,02)	0,000	63	36 (6-116)	40 (0-152)	1,02 (1,01 - 1,03)	0,000	-2 (-43-73)	1,06 (0,87 - 1,30)	0,540
Apneas y bradicardias													
9h-15h	55	1 (0-10)	1 (0-11)	1,25 (1,02 - 1,53)	0,033	63	1 (0-10)	1 (0-14)	1,29 (1,16 - 1,43)	0,000	0 (-9-10)	0,95 (0,61 - 1,47)	0,810
15h-21h	60	1 (0-8)	1 (0-22)	1,46 (1,25 - 1,71)	0,000	65	1 (0-9)	1 (0-24)	1,20 (1,06 - 1,36)	0,004	0 (-4-16)	0,98 (0,65 - 1,47)	0,921
9h-21h	63	2 (0-16)	3 (0-32)	1,17 (1,09 - 1,25)	0,000	66	2 (0-14)	2 (0-38)	1,17 (1,10 - 1,25)	0,000	0 (-12-22)	0,97 (0,70 - 1,34)	0,864
21h-7h	59	3 (0-15)	2 (0-13)	1,12 (1,01 - 1,24)	0,030	67	2 (0-14)	2 (0-19)	1,23 (1,07 - 1,42)	0,004	0 (-10-10)	1,09 (0,69 - 1,70)	0,718
9h-7h	59	5 (0-25)	4 (0-37)	1,10 (1,06 - 1,15)	0,000	63	4 (0-17)	4 (0-57)	1,15 (1,08 - 1,23)	0,000	0 (-20-14)	1,03 (0,74 - 1,45)	0,847

* Mediana (Mínimo-Máximo)

** Tasa de incidencia del modelo de regresión binomial negativa

*** datos apareados

**** Modelos de regresión binomial negativa para la diferencia entre la Pauta B vs Pauta A

***** muestras independientes

4.2 RESULTADOS PARA TODAS LAS EXPLORACIONES DE FONDO DE OJO.

Se recogen un total de 208 recién nacidos; pertenecen al grupo con la pauta A un total de 104 y la pauta B un total de 104 recién nacidos.

Tras aplicar los criterios de exclusión quedan un total de 95 en grupo de pauta A y 97 en grupo de pauta B. Generando una total de 273 exploraciones en la pauta A y un total de 302 exploraciones en la pauta B.

4.2.1 Características de los grupos para todas las exploraciones de fondo de ojo.

Los recién nacidos de la *pauta A* tenían una edad gestacional media de 27,2 (+/- 2,1) semanas de edad gestacional y un peso de 985 gramos (+/- 303) gramos al nacimiento siendo el 42,1% de sexo femenino y el 57,9% de sexo masculino; mientras que los recién nacidos de la *pauta B* tenían una edad gestacional media de 27,7 (+/- 2,0) semanas de edad gestacional y un peso de 1.001 (+/- 253) gramos al nacimiento, siendo el 47,4% de sexo femenino y el 52,6% de sexo masculino. Al comparar los recién nacidos que aportan todos los fondos de ojo analizamos ambas pautas y se observa que no existen diferencias significativas entre los pacientes de ambas pautas. (tabla 3a)

Tabla 3a. Características de los recién nacidos para todas las exploraciones.

	Pauta A	Pauta B	
	(n=95)	(n=97)	p
Sexo (niña vs. niño)	42.1	47.4	0.459
Peso al nacimiento (gramos)	985 (303)	1.001 (253)	0.692
Edad gestacional (Semanas)	27.2 (2.1)	27.7 (2.0)	0.109

Los valores son porcentajes para las variables categóricas y medias

(desviación estándar) para las variables continuas.

Las características clínicas de todas las exploraciones de fondo de ojo realizadas que aportaban los recién nacidos se muestran en la tabla 3b.

Los recién nacidos de la pauta A presentaban una edad media el día de la exploración de 67,7 (+/- 35,5) días de vida, un peso medio de 1.968 (+/- 718) gramos, una cantidad por toma de leche artificial o materna de 39,7 (+/- 16,3) mililitros, una hemoglobina media de 10,6 (+/- 2,5) gramos/dL. En la pauta A los recién nacidos se habían transfundido al menos una vez en un 90,8% de las exploraciones analizadas y el número de exploraciones de fondo de ojo fue de 2 de media por recién nacido con un rango intercuartil de 1-4.

En la pauta B la edad media de los recién nacidos el día de la exploración era de 62,2 (+/- 26,9) días de vida, presentaban un peso de 2.080 (+/- 714) gramos, una cantidad media por toma de leche artificial o materna de 42,3 (+/- 17,3) mililitros, una hemoglobina media el día de la exploración del fondo de ojo de 10,0 (+/- 1,8) gramos/dL. En la pauta B habían recibido ya al menos una transfusión el 87,4%

de los fondos de ojo analizados y el número de exploraciones de fondo de ojo fue de 2 de media con un rango intercuartil de 1-4. (tabla 3b)

Se compararon los datos referentes a patología activa o soporte cardio respiratorio en el momento de la exploración:

Los recién nacidos de *pauta A* de tratamiento presentaban displasia broncopulmonar activa en un 31,5%, hemorragia intraventricular en un 16,5%, ductus arterioso persistente en un 0,4%, infección activa pero controlada en el momento de la exploración en un 17,2%, portador de CPAP en el momento de la exploración en un 28,2%, precisaban oxigenoterapia un 86,8%, presentaban cuadro de enterocolitis necrotizante en tratamiento un 3,3%; y ningún recién nacido de la pauta A precisaba soporte vasoactivo, o presentaba convulsiones en el momento de las exploraciones de fondo de ojo.

Los recién nacidos de la *pauta B* de tratamiento presentaban displasia broncopulmonar activa en un 20,5%, hemorragia intraventricular en un 23,5%, ductus arterioso persistente en un 0,7%, Infección activa pero controlada en el momento de la exploración un 10,9%, portador de CPAP en el momento de la exploración un 24,5%, precisaba oxigenoterapia un 81,8%; presentaba cuadro de enterocolitis necrotizante en tratamiento un 0,3%, y ningún recién nacido de la pauta B precisaba soporte vasoactivo, o presentaba convulsiones en el momento de las exploraciones de fondo de ojo. (tabla 3b)

Se compararon también datos referentes a la medicación que llevaban en el momento de la exploración de fondo de ojo:

En cuanto a la medicación administrada los recién nacidos de la *pauta A* se registró que estaban recibiendo antibioterapia un 17,9%, cafeína un 55,3%, Polivitamínico un 89,7%, feroterapia oral un 36,3%, analgesia convencional un 5,5% y otras medicaciones en un 43,2% de los cuales habían recibido vacunas el día de la exploración un 4%. Dentro de la pauta A no se registraron recién nacidos que recibieran medicación anticonvulsivante en ninguna de las exploraciones.

Los recién nacidos de la *pauta B* se registró que estaban recibiendo antibioterapia un 12,3%, cafeína un 51,3%, polivitamínico un 93,4%, feroterapia oral un 55%, analgesia convencional un 5,3%; otras medicaciones en un 38,7% de los cuales habían recibido vacunas el día de la exploración un 5%. Dentro de la pauta B como en la A no se registraron recién nacidos que recibieran medicación anticonvulsivante durante las exploraciones de fondo de ojo. (tabla 3b)

Los dispositivos que llevaban los recién nacidos durante la exploración en la *pauta A* de tratamiento se observó que portaban sonda oro o nasogástrica un 92,7%, catéter epicutáneo-cava (tipo silastic) en un 11,4%, catéter central (tipo seldinger) en un 2,9%, vía de acceso periférico en un 18,3%, dispositivo nasal tipo CPAP en un 29,3%, cánulas nasales en un 48,7% y otros dispositivos en un 8,8%. Mientras que los recién nacidos de la *pauta B* portaban sonda oro o nasogástrica en un 86,8%; catéter epicutáneo-cava (tipo silastic) en un 6,6%,

catéter central (tipo seldinger) en un 1,7%; vía de acceso periférico en un 11,9%; dispositivo nasal tipo CPAP un 23,5%, cánulas nasales en un 51,7% y otros dispositivos en un 5,6%. (tabla 3b)

Al realizar el análisis estadístico para comprobar la homogeneidad de ambas pautas, se observó que existían diferencias significativas en peso al nacimiento de los pacientes al englobar todos los fondos de ojo cada paciente. (tabla 3b)

Otras diferencias observadas con significación estadística fueron edad del día de la exploración de fondo de ojo ($p=0,038$), la concentración de hemoglobina media ($p=0,003$) y en el número de exploraciones realizadas por paciente ($p=0,003$). (tabla 3b)

En cuanto a las patologías activas en el momento de la exploración se encontraron diferencias significativas en la displasia broncopulmonar ($p=0,003$), hemorragia intraventricular ($p=0,036$), infección controlada ($p=0,030$) y enterocolitis necrotizante ($p=0,008$). (tabla 3b)

En cuanto a medicaciones recibidas y dispositivos se encontraron diferencias en el tratamiento con feroterapia ($p<0,001$), portadores de sonda oro o nasogástrica ($p=0,021$) y portadores de vía periférica ($p=0,035$), siendo por tanto ambos grupos discretamente heterogéneos para su comparabilidad. (tabla 3b)

Tabla 3b. Descripción de las exploraciones aportadas por los participantes según las diferentes características clínicas para todas las exploraciones de fondo de ojo.

	Pauta A (n=273)	Pauta B (n=302)	p
Características de paciente			
Sexo (niña vs. niño)	42,1	47,4	0,600
Peso al nacimiento (gramos)	986 (303)	1.001 (253)	0,001
Edad gestacional (Semanas)	27,2 (2,1)	27,7 (2,0)	0,109
Características de la exploración			
Edad el día de la exploración (días)	67,7 (35,5)	62,2 (26,9)	0,038
Peso el día de la exploración (gramos)	1.968 (718)	2.080 (714)	0,063
Signos de infección (Sí vs. No)	0	0	NA
Cantidad de las tomas (ml)	39,7 (16,3)	42,3 (17,3)	0,074
Concentración de Hb (g/dl)	10,6 (2,5)	10,0 (1,8)	0,003
Transfusiones sangre (sí vs. no)	90,8	87,4	0,189
Nº de exploraciones por paciente	2 (1-4)	2 (1-4)	0,003
Patologías			
Dbp (activa vs. No/resuelta)	31,5	20,5	0,003
HIV (activa vs. No/resuelta)	16,5	23,5	0,036
Ductus (activa vs. No/resuelta)	0,4	0,7	1,000
Infección (activa vs. No/resuelta)	17,2	10,9	0,030
VM (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
CPAP (activa vs. No/resuelta)	28,2	24,5	0,314
Oxigenoterapia (activa vs. No/resuelta)	86,8	81,8	0,099
Soporte inotrópico (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
Convulsiones (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
ECN (activa vs. No/resuelta)	3,3	0,3	0,008
Medicación administrada			
Antibióticos (Sí vs. No)	17,9	12,3	0,061
Cafeína (Sí vs. No)	55,3	51,3	0,358
Polivitamínico (Sí vs. No)	89,7	93,4	0,132
Hierro (Sí vs. No)	36,3	55	0,000
Analgésicos (Sí vs. No)	5,5	5,3	1,000
Anticonvulsivantes (Sí vs. No)	0	0	NA
Vacunas (Sí vs. No)	4	5	0,589
Otros medicamentos (Sí vs. No)	43,2	38,7	0,308
Dispositivos			
Sonda oro o nasogástrica (Sí vs. No)	92,7	86,8	0,021
Vía tipo Silastic (Sí vs. No)	11,4	6,6	0,056
Vía tipo Seldinger (Sí vs. No)	2,9	1,7	0,402
Vía periférica (Sí vs. No)	18,3	11,9	0,035
Dispositivo nasal CPAP (Sí vs. No)	29,3	23,5	0,129
Tubo Traqueal (Sí vs. No)	0	0	NA
Cánulas nasales (Sí vs. No)	48,7	51,7	0,505
Otros dispositivos (Sí vs. No)	8,8	5,6	0,148

Los valores son porcentajes para las variables categóricas y medias (desviación estándar) para las variables continuas, excepto para la variable nº de exploraciones por paciente que es mediana (rango intercuartílico)

NA: No se puede evaluar por falta de casos

4.2.2 Análisis de las principales variables de estudio para todos los fondos de ojo.

4.2.2.1 Análisis de todos los fondos de ojo sin ajustado estadístico.

Se realizó un primer análisis sin realizar ajustes (por aquellas variables que eran diferentes entre ambos grupos de tratamiento), de las variables principales del estudio; apneas, bradicardias, desaturaciones y retenciones gástricas por los diferentes intervalos de tiempo descritos en la metodología. (Tabla 4)

Observamos un incremento de los eventos de apneas, bradicardias y desaturaciones, así como en las variables unificadas apnea + desaturación y apnea + bradicardia en ambas pautas A y B con diferencias significativas y para todos los intervalos horarios. Salvo en la variable apneas en intervalo horario de 15h-21h de la pauta A donde se evidencia un incremento, pero no estadísticamente significativo con un IRR 1,18 (IC 95% 0,98-1,43 y $p=0,086$). (Tabla 4)

Observamos también un incremento de los eventos de retenciones alimentarias en ambas pautas A y B, no siendo estadísticamente significativos los intervalos horarios para grupo A. Tan sólo es estadísticamente significativo el intervalo global de 9:00h a 7:00h con un IRR 1,09 (IC 95% 1,02-1,16). Mientras que en la pauta B también se evidencia un incremento de las retenciones tras realizar el

fondo de ojo estadísticamente significativo en todos los intervalos horarios salvo para el de 9:00 a 15:00h con un IRR 1,13 (IC 95% 0,99-1,28). (tabla 4)

Al comparar la diferencia de número de eventos del periodo control y el periodo post-exploración entre la pauta A y la pauta B para todos los fondos de ojo, no se muestran diferencias significativas nivel de las variables de bradicardias, desaturaciones y las variables unificadas apnea + bradicardia y apnea + desaturaciones observando nuevamente una tendencia a la disminución de eventos con la pauta B, pero sin significancia estadística. Tan sólo encontramos en el intervalo horario 9h-15h en la variable apneas + desaturaciones una reducción de eventos en la pauta B con significancia estadística con un IRR 0,87 (IC 95% 0,76-0,99). (tabla 4)

Sí que observamos menor número de eventos con la pauta B en las retenciones alimentarias y de forma estadísticamente significativa para todos los intervalos horarios. (tabla 4)

4.2.2.2 Análisis de todas las exploraciones de fondo de ojo con ajustado estadístico.

Se repite nuevamente el análisis de las variables principales del estudio; apneas, bradicardias, desaturaciones y retenciones gástricas por los diferentes intervalos de tiempo descritos en la metodología.

En este caso se realiza ajuste por las variables que presentaban diferencias entre ambas pautas. Se realiza ajuste por las siguientes variables: peso al nacimiento, edad el día de la exploración, hemoglobina el día de la exploración, número de fondos de ojo realizado por paciente, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, infección en tratamiento, enterocolitis necrotizante, medicación con hierro, dispositivo con sonda nasogástrica u orogástrica y vía venosa periférica.

Observamos nuevamente un incremento de los eventos de las variables apneas, bradicardias y desaturaciones, así como para las variables unificadas apnea + desaturaciones y apneas + bradicardias al comparar periodo de control con periodo post-exploración y para todos los intervalos horarios; presentando diferencias significativas tanto a nivel de la pauta A como a nivel de la pauta B. Con la salvedad de las apneas en la pauta A de tratamiento en el intervalo horario de 15:00h a 21:00h donde a pesar de observarse un incremento no es estadísticamente significativo con un IRR 1,16 (IC 95% 0,93-1,45). (tabla 5)

Observamos también un incremento de los eventos de la variable retenciones alimentarias ambas pautas A y B, siendo sólo estadísticamente significativo el el

intervalo global de 9:00h a 7:00h con un IRR 1,08 (IC 95% 1,02-1,14) de la pauta A y todos los intervalos horarios de la pauta B. (tabla 5)

Existe en grupo A de tratamiento en el intervalo horario 15-21h y en el grupo B intervalos horarios de 9h-15h y de 15h-21h la imposibilidad de ejecutar el análisis estadístico tras los ajustes por falta de casos. (tabla 5)

Al comparar la diferencia de número de eventos del período control y el período post-exploración encontradas entre la pauta A y la pauta B, no se muestran diferencias significativas en las apneas, bradicardias y desaturaciones ni al unificar las variables apneas + desaturación y apnea + bradicardia. No obstante, observamos una tendencia a hacer menos eventos en la pauta B que en la pauta A. (tabla 5)

A nivel de las retenciones alimentarias, sí que encontramos diferencias significativas realizando menos retenciones alimentarias para el intervalo horario 21h-9h con un IRR 0,49 (IC 95% 0,28-0,84) y observando una tendencia a menor número de eventos en el resto de intervalos horarios. No se pudo analizar el intervalo horario de 9h-7h por imposibilidad de realizar el análisis estadístico con los ajustes mencionados. (tabla 5)

4.3 ANÁLISIS DE PATOLOGÍAS ÚLTIMA EXPLORACIÓN DE FONDO DE OJO

Se realizó un último análisis para poder comparar la complejidad de los pacientes analizados.

Al comparar los recién nacidos de la pauta A vs la pauta B de tratamiento se observó que presentaban o habían presentado displasia broncopulmonar un 25,3% vs 27,8%, hemorragia intraventricular un 34,7% vs 33%, ductus arterioso persistente un 62,1 vs 57,7%, infecciones un 89,5% vs 88,7%, episodios convulsivos un 2,1% vs 0%, enterocolitis necrotizante un 14,7% vs 12,4%. En cuanto al soporte recibido; ventilación mecánica un 69,5 vs 85,6; soporte con CPAP un 96,8 vs 100%, oxigenoterapia un 96,8% vs 100% y soporte vasoactivo un 27,4% vs 40%.

No se observaron diferencias significativas salvo para los pacientes que habían recibido ventilación mecánica siendo el grupo B el que había recibido mayor ventilación mecánica. (tabla 6)

Tabla 6. Descripción de los participantes según patología en el último fondo de ojo realizado

	Pauta A (n=95)	Pauta B (n=97)	p
Dbp (activa/resuelta vs. No)	25,3	27,8	0,687
HIV (activa/resuelta vs. No)	34,7	33	0,798
Ductus (activa/resuelta vs. No)	62,1	57,7	0,536
Infección (activa/resuelta vs. No)	89,5	88,7	0,857
VM (activa/resuelta vs. No)	69,5	85,6	0,007
CPAP (activa/resuelta vs. No)	96,8	100	0,119
Oxigenoterapia (activa/resuelta vs. No)	94,7	97,9	0,276
Soporte inotrópico (activa/resuelta vs. No)	27,4	40,2	0,060
Convulsiones (activa/resuelta vs. No)	2,1	0	0,244
ECN (activa/resuelta vs. No)	14,7	12,4	0,632

Los valores son porcentajes para las variables categóricas.

5 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Los efectos secundarios de los colirios empleados para la dilatación del fondo de ojo están descritos en la literatura, a pesar de que existe poca bibliografía al respecto; la mayoría de los artículos hacen referencia a efectos secundarios de las drogas anticolinérgicas y adrenérgicas como la hipertensión arterial y la taquicardia(17–20) en los que se han realizado estudios con diversas concentraciones de colirio. Así mismo existen descripciones de casos esporádicos en la literatura o series pequeñas de casos demostrando consecuencias de dichas alteraciones fisiopatológicas como la vasoconstricción de las arterias renales provocando un caso de insuficiencia renal aguda.(21)

Con respecto al colirio ciclopléjico los efectos secundarios descritos a nivel del sistema nervioso central, han sido descritos a nivel del paciente pediátrico y del adulto. Estas alteraciones como las alucinaciones y los cambios del comportamiento(23,24) no son valorables a simple vista en el paciente prematuro. Las convulsiones(25) por el contrario sí que pueden evidenciarse y bien se han descrito como causa plausible de apneas. Este grupo de efectos secundarios, el de las apneas y las desaturaciones, también está muy poco recogido en la literatura a raíz de unos pocos artículos que hacen referencia a reporte de casos aislados, o en su mayoría casos en los que no se puede diferenciar si la causa es el procedimiento de la exploración o los efectos secundarios de la medicación.(30,31) Lo que sí se ha estudiado a nivel de ensayo clínico son las alteraciones de las retenciones gástricas en pacientes prematuros y la inhibición de la secreción de ácido gástrico como efecto secundario del fármaco para provocar la dilatación del fondo de ojo.(26)

Cabe pensar pues que el colirio ciclopléjico por sus implicaciones a nivel del sistema nervioso central pueda provocar alteraciones del patrón respiratorio del paciente provocando apneas o desaturaciones como ocurre en un estudio donde se describe desaturaciones e íleo paralítico tras la administración de colirio ciclopléjico.(29)

Existen también diversos estudios sobre la seguridad de los fármacos empleados y sus efectos secundarios, siempre evaluando variables como tensión arterial, frecuencia cardiaca y retenciones gástricas; buscando cual es la pauta idónea para poder realizar un fondo de ojo efectivo, pero con los menores efectos secundarios. Se han postulado los colirios más efectivos en cuanto a dilatación de la pupila el colirio ciclopléjico y la fenilefrina, pero como hemos visto no están exentos de efectos secundarios. Los diversos ensayos clínicos existentes abalan que con una gota de colirio ciclopléjico al 0.2% y fenilefrina al 1% es suficiente para poder realizar un fondo de ojo efectivo y minimizar así los efectos secundarios.(26,77,78,82) También se ha propuesto la tropicamida sustituyendo al colirio ciclopléjico como un colirio relativamente seguro en cuanto a sus efectos secundarios y eficaz para la dilatación de la pupila.(82)

Nuestro estudio surge a raíz de la observación por varias personas del personal asistencial de estos pacientes (sobre todo del personal de enfermería) en los que comentaban que los pacientes prematuros realizaban muchas más apneas con bradicardia y desaturación el día de la realización del fondo de ojo que el resto de los días.(30) Esto llevó a diseñar un estudio para averiguar si realmente existía un incremento de estos eventos durante la realización del fondo de ojo.

En la literatura apenas existen unos pocos artículos (y la mayoría posteriores a nuestro estudio) en los que se haga referencia explícita a evaluar dichas variables como pueden ser pausas respiratorias, bradicardias y desaturaciones; por lo que se ideó un diseño de estudio para la evaluación de las mismas.

Las apneas como se han descrito pueden ser originadas por varias causas y todas ellas pueden estar presentes en los pacientes prematuros.

Aprovechando el sistema informático Metavision® de recogida de constantes minuto a minuto de los pacientes; se decidió establecer un análisis retrospectivo para dichos pacientes en qué eran sometidos a la exploración del fondo de ojo y la administración de los colirios. Se decidió analizar las variables del día de la exploración de fondo de ojo con el día previo como control, pues esto minimizaría el impacto que tienen las otras posibles causas de apneas o desaturaciones sobre nuestros pacientes; como puede ser la misma prematuridad, enfermedades como la displasia broncopulmonar, infecciones, ductus arterioso persistente, hemorragias intraventriculares, enterocolitis necrotizante, la necesidad de oxigenoterapia, hemoglobina o incluso las convulsiones. Así mismo minimizaríamos también la posible interferencia de otras medicaciones que pudieran afectar al estado de nuestros pacientes y los dispositivos que pudieran incomodarlos.

Al ser un análisis retrospectivo y de valoración de registros en los que se captaban unos datos en un momento concreto (un registro cada 60 segundos), teníamos que tener presente que teníamos un vacío de 59 segundos en los que no tenemos recogidos el evento concreto que estábamos buscando. Atendiendo a las definiciones de apnea de la Academia Americana de Pediatría la pausa

respiratoria debe de ser superior a 20 segundos y puede acompañarse de bradicardia o no; se intentó minimizar los efectos de dicha pérdida de información al revisar los datos de las constantes minuto a minuto de frecuencia cardiaca y saturación de hemoglobina apoyándose en los datos de frecuencia respiratoria; estableciendo un punto de corte de esta última de 15 respiraciones por minuto para poder buscar variaciones de la frecuencia cardiaca basal y de saturación de hemoglobina basal que no pudieran registrarse como evento al ser la frecuencia cardiaca superior a 100 latidos por minuto y la saturación de hemoglobina superior a 86%.

5.1 HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS

5.1.1 Homogeneidad de los grupos para primer fondo de ojo

Como se desprende de los resultados los grupos quedan homogeneizados a nivel de paciente y a nivel de primer fondo de ojo siendo por lo tanto comparables entre sí.

5.1.2 Homogeneidad de los grupos para todos los fondos de ojo

Pero a la hora de incluir todos los fondos de ojo observamos que existen diferencias significativas en algunas de sus características y por tanto no son homogéneos, pudiendo crear un sesgo hacia cierto grupo de pacientes.

Al incluir todos los fondos de ojo vemos que tienen mayor peso los del grupo A siendo más pequeños de peso con un peso de 985 (+/- 303) vs 1.001 (+/- 253). (Tabla 3b) Dicha diferencias que no se observan a nivel de paciente (tabla 3a) pueden llevar a presentar una mayor patología asociada a bajo peso para edad gestacional en el momento del fondo de ojo. Así como un mayor tiempo de ingreso hospitalario por su bajo peso y pudiendo tener cierto grado de sesgo de enfermedades como la displasia broncopulmonar, hemorragias intraventriculares, enterocolitis necrotizante o iatrogenia por ingreso hospitalario como las infecciones, llevar más dispositivos como sondas orogástricas o nasogástricas, vías periféricas, ...

Observamos que a nivel del número de exploraciones de fondo de ojo realizadas también hay diferencias significativas. En este caso al estar expresado en rango intercuartílico no podemos ver las diferencias con claridad, pero eso significa que en la distribución del grupo A existe algunos pacientes de menor peso que aporta un mayor número de fondos de ojo de media provocando dichas diferencias significativas.

A nivel de las enfermedades entre ambos grupos cuando incluimos todos los fondos de ojo observamos diferencias significativas a nivel de displasia broncopulmonar con mayor proporción en grupo A 31,5% vs 20,5%, qué concuerda también con una mayor necesidad de oxígeno en grupo A de 86,8% vs 81,8% aunque en oxigenoterapia no existan diferencias significativas.

También tenemos un mayor número de infecciones en tratamiento en el grupo A de 17,2% vs 10,9%; y un mayor número de enterocolitis en grupo A de 3,3% vs 0,3% con diferencias significativas que podría estar explicado por ser pacientes

de menor peso y presentar dichas patologías asociadas por menor peso y por mayor estancia en la unidad. Si observamos la media en días de vida en la que se realizan los Fondos de ojo también observamos que los pacientes de grupo A se ha retrasado en unos 5,5 días siendo de 67,7 (+/- 35,5) vs 62,2 (+/- 26,9) días.

Dicha inclinación de la distribución de los casos también puede concordar con las diferencias significativas en los dispositivos como sonda orogástrica o nasogástrica 92,7% en grupo A vs 86,8% en grupo B y la vía periférica 18,3% en grupo A vs 11,9% en grupo B. Éste último elemento de la vía periférica ya concuerda con haber necesitado durante más tiempo tratamiento con antibioterapia o nutrición parenteral durante un cuadro de infección o de enterocolitis necrotizante respectivamente. Si observamos la Antibioterapia también es mayor en el grupo A de 17,9% vs 12,3% aunque no sea con diferencias significativas.

También existen diferencias a nivel de los grupos en cuanto a la concentración media de hemoglobina que a pesar de ser significativamente diferentes no tienen correlación con la clínica obteniendo en grupo A una concentración media de 10,6 (+/- 2,5) gr/dL vs 10,0 (+/- 1,8) gr/dL. Éste dato de mayor hemoglobina en grupo A puede ser indicativo de qué hubiera recibido transfusiones de hematíes en días previos a la exploración de fondo de ojo. En el caso de nuestra unidad se suele esperar un periodo de 15 días para iniciar tratamiento con hierro oral para mitigar los efectos de la anemia de la prematuridad. Así pues, la diferencia encontrada a nivel del tratamiento con Hierro siendo mayor proporción en grupo B del 55% vs los 36,6% del grupo A; puede indicar que la mayoría de los casos

de grupo B podían estar más estables, con tratamiento polivitamínico y sin necesidades de vía y probablemente habían recibido una transfusión hacía más de 15 días por lo que presentarían concentraciones de hemoglobina menores que en el grupo A.

Hasta aquí hemos comprobado la comparabilidad de los grupos entre sí para los análisis posteriores. Siendo totalmente comparables para primer fondo de ojo y la primera vez que entran en contacto con la medicación. Y viendo como en el momento que incluimos todas las exploraciones de fondo de ojo se evidencian pequeñas diferencias entre ambos grupos que tendremos que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

5.2 ANÁLISIS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES

Al analizar los resultados de las principales variables de estudio: apneas, bradicardias, desaturaciones y retenciones nos encontramos con los siguientes resultados. Recordemos que los diferentes intervalos horarios se establecieron siguiendo la vida media de la eliminación de los colirios a nivel sistémico e intentando englobar al mismo tiempo los turnos de enfermería de 12 horas. Además, se decidió también realizar un periodo global de 22 horas (9h-7h) para tener una visión general. Comentar que en el momento del diseño del estudio no había casi artículos relacionados con dichas variables como efecto secundario de los colirios. Recientemente hemos visto en la literatura un estudio(31) con un

objetivo común a esta tesis en el que alargaban el periodo de estudio observando como los síntomas desaparecían a las 48 horas.

Otro de los inconvenientes que hemos observado es en la variable apneas y la definición que dimos al inicio del estudio para poder ser contabilizada, en la cual por el tipo de recogida de los datos y la contabilización pudo quedar infra estimada en favor de las bradicardias o las desaturaciones. Al observar los resultados que discutiremos a continuación observamos que era una variable que se incrementaba al disminuir la dosis de fármaco, por lo que pudiendo pensar en un sesgo a la hora de su definición se decidió crear variables unificadas y pasar a sumar dichos eventos a las bradicardias y las desaturaciones para ver si dicho sesgo modificaba los resultados finales en estas dos variables de estudio.

5.2.1 Análisis de las principales variables de estudio para primer fondo de ojo

Primer fondo de ojo y primera vez que se entra en contacto con la medicación midriática.

Se compararon primeramente ambos grupos de tratamiento de forma independiente para las variables principales de estudio y los diferentes intervalos horarios. Se utilizó como control de estudio el mismo paciente el día previo a la exploración de fondo de ojo y la instilación de las gotas. A la hora de realizar el análisis observamos como a nivel de las variables principales del estudio:

apneas, desaturaciones y bradicardias encontramos un incremento de dichos eventos el día de estudio tras la realización de la exploración y la administración de los colirios con significancia estadística ($p < 0,05$ o $IRR > 1$ con IC95%). Además, en el caso de las bradicardias y desaturaciones el valor de la p era inferior a 0,001 para muchos de los intervalos.

A la hora de unificar las apneas a las variables bradicardias y desaturaciones también observamos ese incremento y con significancia estadística nuevamente con $p < 0,001$ para muchos de los intervalos horarios.

Así pues, en este momento podemos afirmar que el procedimiento de la exploración o la medicación administrada (para producir midriasis); son los causantes de apneas, desaturaciones y bradicardias en estos recién nacidos.

A nivel de las retenciones gástricas, observamos dicha tendencia al incremento de las retenciones tras la exploración y la administración de la medicación. En la pauta A sólo observamos diferencias significativas en el horario global de 22 horas de 9h-7h con $p = 0,041$, mientras que en la pauta B observamos dichas diferencias en casi todos los intervalos horarios, menos en periodo de 9h-15h con $p = 0,12$ y 15h-21h $p = 0,14$. Así pues como en otros estudios realizados se observa cómo se incrementan las retenciones gástricas por disminución de la capacidad gástrica de segregar ácido y el enlentecimiento del vaciado gástrico tras la administración de los colirios.(26,29)

Parece prudente poder afirmar que con toda probabilidad las retenciones gástricas también se han visto incrementadas tras el procedimiento de la exploración y la administración de la medicación.

Con estos resultados parece plausible poder corroborar uno de los objetivos de trabajo que era confirmar que las observaciones que realizaba el personal que atiende a estos pacientes y en su gran mayoría personal de enfermería estaba en lo cierto al afirmar que el día de la exploración estos niños empeoraban clínicamente.

La segunda parte del estudio y el siguiente objetivo del estudio es intentar discernir si el causante de dichos síntomas que son las principales variables del estudio son debidas a la exploración por su procedimiento incómodo o debidas al efecto secundario del fármaco empleado para provocar la midriasis. Para ello comparamos las dos pautas A con mayor cantidad de fármaco y la B con menor cantidad de fármaco. Siendo el resto del procedimiento igual para ambos grupos. Se realiza el análisis con respecto a B por lo que los resultados con un IRR inferior a 1 significa que la pauta B tiene menor proporción de eventos que con respecto a la pauta A.

En cuanto a la comparación entre la pautas A y B no parece haber diferencias destacables a nivel de las variables principales de estudio apneas, bradicardias y desaturaciones y no obtenemos diferencias significativas. En cuanto a

bradicardias y desaturaciones, así como en sus variables unificadas, observamos una tendencia a que B disminuye los eventos analizados pero el intervalo de confianza es muy amplio por lo que no encontramos diferencias significativas. Además, si nos fijamos en los resultados de las medianas obtenemos en algunos intervalos horarios numeraciones negativas o 0 (B-A) por lo que evidenciaría la tendencia de que en grupo B se realizan menos eventos.

Así pues, aunque tenemos cierto grado de tendencia a una reducción no tiene significancia estadística y por lo tanto no podemos confirmar el segundo objetivo de trabajo; en la que al disminuir cantidad de medicación disminuiríamos eventos analizados y por tanto así poder atribuir la causalidad de apneas bradicardias y desaturaciones a la medicación.

Un dato curioso es la diferencia entre grupos para la variable apneas; en este caso el análisis mostró una tendencia de incremento de eventos en la pauta B de tratamiento, con $IRR > 1$ y en un intervalo horario (15h-21h) incluso con significancia estadística $p = 0,043$.

No es lógico este resultado por lo que se atribuyó a la dificultad de determinar en la definición de evento en nuestro modelo al tratarse de un estudio retrospectivo sobre los datos de monitorización. Dado que podríamos haber infra estimado la cantidad de apneas en alguno de los grupos en pro de las bradicardias o desaturaciones (al haber sólo registrado uno de los dos en vez de los dos a la vez). Otro de los sesgos que puede haber jugado un papel es la recolección de los eventos por un solo observador, de forma manual y cronológicamente. Aunque se ejecutaron 2 revisiones de los valores y se detectaron poquísimos errores de conteo que fueron subsanados.

Debido a estos dos posibles sesgos se tomó la decisión de sumar los eventos de Apneas (ya que contenían bradicardia y desaturación al mismo tiempo) a las variables de bradicardias y desaturaciones para ver si estas dos variables sufrían modificaciones, tanto a nivel individual de pauta como a la hora de comparar ambas pautas de tratamiento.

Como hemos podido observar a nivel individual de pauta no se vio afectada y a la hora de las diferencias entre grupos tampoco.

A nivel de la variable de retenciones gástricas y al comparar ambas pautas; se encuentran diferencias significativas en los intervalos horarios de 21h-7h con $p=0,021$, IRR= 0,45 (0,23-0,89) y en el intervalo global de 22 horas de 9h-7h con $p=0,014$, IRR= 0,53 (0,32-0,88). Observamos una disminución al reducir el fármaco. Dicho efecto secundario ya se había observado en otros estudios como valoración de efecto secundario del colirio por disminución de la capacidad gástrica de segregar ácido y el enlentecimiento del vaciado gástrico.(26,29)

Así pues, a la hora de comparar la disminución de los efectos secundarios de los fármacos sí observamos aunque no a todos los niveles; cierta tendencia a la disminución de las retenciones gástricas, como ya se había descrito en los efectos secundarios de la medicación ciclopléjica.

5.2.2 Análisis de las principales variables de estudio para todos los fondos de ojo

Analizamos todas las exploraciones de fondo de ojo aportados por los pacientes para poder incrementar el tamaño muestral. En cuanto a la comparabilidad de los grupos observamos que había diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento al incluir todos los fondos de ojo sólo en algunos de los ítems, como se ha comentado al inicio de las conclusiones con sus correspondientes explicaciones.

Las diferencias mostradas fueron a nivel de: peso al nacimiento, edad el día de la exploración, concentración de hemoglobina previa al examen, número de exámenes o fondos de ojo que aporta cada paciente, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, infección en tratamiento, enterocolitis necrotizante, tratamiento con hierro, portador de sonda orogástrica o nasogástrica y portador de vía periférica.

A la hora de realizar el análisis de regresión binomial para datos pareados en el global de las exploraciones se realizó de dos maneras diferentes. Una primera sin ajustar por aquellos variables secundarias que habían mostrado diferencias significativas y un segundo análisis ajustando por dichas variables secundarias.

En el análisis sin ajustar podríamos estar incurriendo en un sesgo hacia un tipo de pacientes más pequeños, con mayor patología como la displasia broncopulmonar, las hemorragias intraventriculares, las infecciones en tratamiento o la enterocolitis necrotizante, así como pacientes que podrían estar ligeramente más inestables al llevar vía periférica y precisar tratamientos

intravenosos. Todo esto provocaría que en el grupo A pudiera haber un mayor número de eventos de las variables principales, pues dichas patologías podrían asociar más episodios de apneas, de bradicardias y desaturaciones; y a la hora de comparar con el grupo B encontrar mayores diferencias.

Por esta razón se realizan estudios sin ajustar inicialmente y posteriormente ajustados a las variables susceptibles de diferencias significativas.

Las diferencias entre el modelo ajustado y el modelo sin ajustar son prácticamente inexistentes. En algunos intervalos horarios por la cantidad de variables a ajustar no se ha podido ejecutar el modelo estadístico, no obteniendo resultados mientras que en el modelo sin ajustar si se obtenían resultados.

Las conclusiones de los resultados entre el modelo sin ajustar y el ajustado son muy homogéneas. Para las variables principales del estudio de apneas, bradicardias y desaturaciones analizando las pautas A y B de forma independiente se obtiene un incremento de eventos tanto en la pauta A como en la pauta B al comparar el periodo control con el periodo post-exploración. Prácticamente para casi todos los intervalos horarios en las variables de bradicardia, desaturaciones y en las unificadas con las apneas, se obtienen diferencias significativas con una $p < 0,001$. En todos en el modelo sin ajustar y salvo en el modelo ajustado en el grupo A en bradicardias ($p = 0,005$) y bradicardias + apneas ($p = 0,001$) en el intervalo de 9h-15h la p sigue siendo significativa.

Al analizar las apneas como variable principal también tenemos un incremento con significación estadística al analizar ambos tratamientos de forma independiente en ambos modelos (sin ajustar y ajustado). Salvo para la pauta A en el intervalo horario de 15h-21h en el que no se obtiene significación estadística pero sí se observa la tendencia clara a dicho incremento.

Así pues, nuevamente al incrementar la cantidad de casos volvemos a corroborar la primera parte de la hipótesis de trabajo confirmando que para las variables principales del estudio, apneas, bradicardias y desaturaciones existe un incremento en su frecuencia el día de la realización de la exploración y la administración de los colirios midriáticos.

A nivel de las retenciones gástricas obtenemos resultados similares a la evaluación del primer fondo de ojo. Obtenemos en el modelo sin ajustar una clara tendencia al incremento de las retenciones, pero sólo obteniendo diferencias significativas para la pauta A en el intervalo horario global de 9h-7h con $p=0,008$, y en la pauta B se observa un incremento significativo $p<0,05$ en todos los intervalos horarios salvo de 9h-15h con $p=0,071$. Al realizar ajustes en el modelo estadístico, como una de las variables a ajustar es la diferencia de portador de sonda orogástrica o nasogástrica e intentar atenuar las posibles diferencias entre ambos grupos, nos vemos que no hay casos para su análisis en el modelo en algunos intervalos, pues para poder medir las retenciones era necesario que llevaran la sonda de alimentación puesta. De todas formas, en el modelo ajustado seguimos viendo dicha tendencia a incrementarse las retenciones el día de la realización de la prueba con independencia de la pauta de tratamiento.

Cuando comparamos ambas pautas A con respecto a B, con todos los fondos de ojo realizados, obtenemos resultados muy similares que con el primer fondo de ojo.

Para las variables principales del estudio de bradicardias, desaturaciones y las variables unificadas con las apneas no obtenemos diferencias significativas en ninguno de los grupos de intervalo horario. Volvemos a observar la tendencia a disminuir eventos en la pauta B al obtenerse $IRR < 1$ con IC95% pero no estadísticamente significativos, tanto el modelo sin ajustar como el modelo ajustado.

Como en el caso de primer fondo de ojo observamos esta vez sin diferencias significativas una tendencia incremento de apneas en la pauta B ($IRR > 1$ con IC95%) pero sin significancia estadística en ninguno de los intervalos horarios, tanto para el modelo sin ajustar como para el ajustado. Creemos que se debe a los sesgos explicados en el apartado de las conclusiones del primer fondo de ojo.

No se puede validar el objetivo de trabajo que quedaba de que los eventos a analizar se reduzcan al disminuir la dosis de fármaco a utilizar para provocar la midriasis. No pudiendo diferenciar si la causa es debida a la exploración o al fármaco empleado en la provocación de midriasis.

Por último, en cuanto a la comparación de las retenciones gástricas al comparar ambas pautas, en el modelo sin ajustar sí que observamos una diferencia estadística con $p < 0,05$ o $IRR < 1$ con IC95% en todos los intervalos horarios. En este caso sí que existe diferencia significativa, ésta sí que se podía deber a que

los pacientes de la pauta A sí que eran más pequeños, tenían más patología asociada y mayor proporción de pacientes llevaba sonda nasogástrica.

En este caso al ajustar el modelo de análisis estadístico por las variables mencionadas y teniendo en cuenta que una de las variables de ajustes es la de llevar sonda nasogástrica u orogástrica que es necesario para medir las retenciones; observamos una clara tendencia a la reducción de eventos (IRR<1 con IC95%) pero sólo con significancia estadística en el intervalo de 21h-7h con $p=0,01$.

Así pues, a nivel de retenciones gástricas sí que observamos cierta disminución con significación estadística pudiendo atribuir dicha disminución a la reducción de la cantidad de fármaco empleado. Dicho efecto secundario de enlentecimiento del vaciado gástrico o disminución de la secreción de ácido gástrico ya se había evidenciado en estudios anteriores.(26,27,29)

La diferencia encontrada en todos los fondos de ojo hace pensar que algún paciente más pequeño de peso al nacimiento y con dichas patologías aportó mayor número de exploraciones para el análisis de la muestra provocando dichas diferencias entre ambos grupos. Dichas diferencias se han intentado subsanar con los ajustes realizados en el modelo de regresión binomial por datos pareados de las variables que presentaban diferencias significativas con la homogeneización de los datos para que fueran comparables pudiendo así suavizar diferencias de las variables principales de estudio en el modelo ajustado. En nuestro caso tan sólo hemos visto suavizadas dichas diferencias en el modelo ajustado en las retenciones. Al homogeneizar los pacientes por una de las variables que era la de portador de sonda nasogástrica u orogástrica las

variables principales de estudio como las retenciones gástricas se han visto infraestimadas en el grupo A haciéndolo así un estudio más ajustado pero con el peligro de la infraestimación de casos analizables.

5.3 ANÁLISIS DE PATOLOGÍA PARA ÚLTIMO FONDO DE OJO.

Por último, se valoró la situación de patología activa y resuelta versus no haberla sufrido durante la última exploración de fondo de ojo, para poder valorar el estado de patología de los pacientes de cada grupo. En este caso no se obtuvieron diferencias significativas siendo por tanto ambos grupos a nivel de paciente de una carga por patología similar.

5.4 VALIDACIÓN DE LAS HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Con dicho estudio queda probada una de los objetivos de trabajo, que es que realizar el fondo de ojo, ya sea por lo estresante o incomodo de la exploración en sí o por los efectos secundarios del colirio provoca un incremento de episodios de apneas, bradicardias y desaturaciones que hasta hace poco se habían descrito poco en estudios previos.(30,31) Confirmando así la sospecha del personal que trabaja con este grupo de pacientes de que observaban que el día de la exploración se encontraban más inestables.

Nuestro segundo objetivo por el cual se esperaba encontrar una disminución de los eventos a menor cantidad de fármaco para provocar la midriasis no ha podido ser demostrada.

5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Una gran limitación a la hora de evaluar lo que es evento y lo que no es evento; ha sido la información que mostraba la recogida de datos del programa Metavision®. A pesar de que se trata de un buen método que conjuntamente con las valoraciones de enfermería era muy útil a la hora de identificar los eventos; seguimos teniendo un vacío de datos de 59 segundos hasta el siguiente registro de los datos. Este tiempo que puede parecer relativamente corto a la hora de valorar apneas, bradicardias y desaturaciones, pero es muy importante pudiendo quedar estas variables infra estimadas. Para minimizar dicha infraestimación se realizaron las reglas descritas en la metodología. A pesar de ello en la variable apneas hemos observado como los resultados no han sido congruentes con lo esperado sin poder ofrecer otra explicación que dicho sesgo o limitación.

La segunda limitación es que los eventos de apneas y bradicardias son muy poco frecuentes y las desaturaciones algo más frecuentes, cosa que lleva al análisis de las medianas de los eventos en vez de las medias para minimizar sesgos, pues hay un porcentaje no despreciable de pacientes que no presenta evento.

Cabe destacar que además de ser poco frecuentes, no sólo pueden estar originados por los colirios empleados y que existen otras causas enumeradas anteriormente y recogidas en su mayoría para el posterior análisis. Además, el diseño que se realizó analizando el paciente consigo mismo permitió minimizar dicho sesgo.

La tercera y última limitación es el estudio ha sido retrospectivo. La idea inicial era realizar un estudio prospectivo en forma de ensayo clínico empleando tropicamida como fármaco alternativo. Pero las dificultades surgidas para la contratación de un seguro de responsabilidad civil hicieron inviable el proyecto. Así que aprovechando el cambio en la dosificación del fármaco se adaptó el estudio para poder encontrar las diferencias entre grupos y poder atribuir a los efectos secundarios del fármaco los eventos analizados.

6 CONCLUSIONES.

Hemos confirmado uno de los objetivos en este estudio, que pretendía dar respuesta a esa observación realizada por el personal de enfermería y tan poco publicada como qué el día del fondo ojo estos pacientes se encuentran peor.

En cualquiera de las dos pautas de dilatación y casi con toda claridad en todos los intervalos horarios encontramos un incremento de los eventos analizados el día de la exploración de fondo de ojo con significancia estadística. Posiblemente dicho incremento de eventos no ha generado actividades extraordinarias en los recién nacidos con una significancia clínica. Quedando pendiente de valorar dicha significancia debido a la poca cantidad de pacientes que se tuvieron que realizar pruebas complementarias por dicha clínica.

En la actualidad es vital minimizar cualquier efecto sobre los pacientes prematuros, que aunque aparentemente pueden parecer poco importantes; se producen en un momento de su desarrollo neurológico es muy frágil, por lo que cualquier medida realizada en ese camino es correcta y prioritaria.

Así, la disminución de la cantidad y la concentración de los colirios empleados en los pacientes prematuros, independientemente de haber conseguido el segundo objetivo del estudio (que era demostrar una disminución en los eventos analizados de apnea, bradicardia, desaturación y retenciones alimentarias al proporcionar menor cantidad de fármaco); estará bien realizada siempre que la dilatación pupilar sea la adecuada para realizar una exploración de fondo de ojo efectiva.

Por otro lado, todas aquellas medidas para evitar el dolor durante la exploración del fondo de ojo o durante la instilación de las gotas también será necesaria.

A pesar de no haber obtenido resultados estadísticamente significativos en el segundo objetivo del estudio sí que parece haber una disminución de los eventos en la pauta B de dilatación. Hemos observado como a nivel de las retenciones alimentarias sí que existe dicho decremento con significancia estadística en algunos intervalos horarios corroborando el vaciado gástrico enlentecido como efecto secundario de los fármacos empleados.

No se ha podido demostrar dicho decremento a nivel de las otras variables de estudio. Ya sea porque no guardan relación con los efectos secundarios de la medicación midriática o porque el análisis no disponía de suficiente potencia estadística para poder hallar diferencias significativas.

Es necesario seguir pues con el estudio de datos recogidos para poder realizar estratificación por semanas de edad gestacional para eliminar el sesgo de la prematuridad y ver si realmente existe mayor sensibilidad según la madurez neurológica del paciente.

De cara a nuevos estudios hace falta mejorar la recogida de datos e incrementar el periodo de estudio hasta las 48 horas post administración de fármaco, porque como han demostrado estudios más recientes los eventos analizados pueden prolongarse hasta las 48 horas.

Para la mejor recogida de datos informatizada podría ser útil añadir un nuevo registro del programa Metavision® (o en su defecto programas de registro informatizado) como puede ser el registro de las alarmas del cual dispone el monitor de General Electrics Healthcare® Solar 8000i, generando un registro más exacto del número de eventos (alarmas) y no perdiendo los 59 segundos que se encuentran entre cada registro.

7 ANEXOS

7.1 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Datos administrativos:

NHC/ID Paciente:

Edad Gestacional:

Fecha de Nacimiento:

Peso Nacimiento:

Estado en el momento de la exploración:

Nº Fondo de ojo:

Fecha FO:

Edad gestacional corregida:

Días de vida:

Peso día exploración:

Hb más reciente:

Antigüedad en días de resultado/Fecha: /

Signos de infección: NO / SI

Días de tratamiento:

Tipo de infección:

Cantidad Tomas:

Transfusiones: NO / SI

Fecha última tx:

Día Previo:

	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	0	1	2	3	4	5	6	7	8
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
FC																								
FR																								
SatHB																								
Reten																								
BC																								
Desat																								
TAS																								
Tad																								
FiO2																								

Día Exploración:

	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	0	1	2	3	4	5	6	7	8
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	0	1	2	3	4	5	6	7	8
FC																							
FR																							
SatHB																							
Reten																							
BC																							
Desat																							
TAS																							
Tad																							
FiO2																							

Otros datos derivados de los efectos secundarios analizados:

Analíticas cursadas:	NO / SI	Nº:
Rx Tórax:	NO / SI	Nº:
Asistencia respiratoria:	NO / SI	Tipo:
Sospecha clínica de ECN:	NO / SI	
Confirmación radiológica de ECN:	NO / SI	
Se conoce posible causa de ECN:	NO / SI	

Patología basal, activa o pasada en el paciente en el momento del FO:

DBP:	NO / SI	Activa	Resuelta
HIV:	NO / SI	Activa	Resuelta
DUCTUS:	NO / SI	Activa	Resuelta
INFECCIONES:	NO / SI	Activa	Resuelta
VM:	NO / SI	Activa	Resuelta
CPAP:	NO / SI	Activa	Resuelta
OXIGENOTERAPIA:	NO / SI	Activa	Resuelta
BAJO GASTO (Soporte inotrópico):	NO / SI	Activa	Resuelta
CONVULSIONES:	NO / SI	Activa	Resuelta
ECN:	NO / SI	Activa	Resuelta
OTRAS:	NO / SI	Activa	Resuelta

Medicación recibida en el momento de la monitorización:

Antibióticos:	NO	SI	- cuales:
Cafeína:	NO	SI	
Polivitamínico:	NO	SI	
Hierro:	NO	SI	
Analgésicos:	NO	SI	- cuales:
Anticonvulsivantes:	NO	SI	- cuales:
Otros:	NO	SI	- cuales:

Presencia de dispositivos:

Sonda oro o nasogástrica:	NO / SI
Vía central (silastic)	NO / SI
Vía central (seldinger)	NO / SI
Vía periférica:	NO / SI
Tubo nasal:	NO / SI
Tubo traqueal:	NO / SI
Cánulas nasales:	NO / SI
Otros:	NO / SI

VALORACIONES ENFERMERÍA

A - Mañana: Normal / comentarios

- Noche: Normal /comentarios

B - Mañana: Normal / comentarios

- Noche: Normal /comentarios

VALORACIONES MÉDICO

7.2 TABLAS

7.2.1 Tabla 1b

Tabla 1b. Descripción de las exploraciones aportadas por los participantes según las diferentes características clínicas en la primera exploración de fondo de ojo.

	Pauta A (n=77)	Pauta B (n=76)	p
Características de paciente			
Sexo (niña vs. niño)	39	50	0,169
Peso al nacimiento (gramos)	1.030 (3010)	1.007 (258)	0,612
Edad gestacional (semanas)	27,6 (2,0)	27,7 (1,9)	0,605
Características de la exploración			
Edad el día de la exploración (días)	33,4 (8,8)	33,4 (10,8)	0,991
Peso el día de la exploración (gramos)	1.469 (374)	1.473 (421)	0,946
Signos de infección (sí vs. no)	0	0	NA
Cantidad de las tomas (ml)	29,6(8,8)	28,2(11,7)	0,417
Concentración de Hb (g/dl)	10,4(1,9)	10,4(2,0)	0,977
Transfusiones sangre (sí vs. no)	72,7	73,7	0,894
Nº de exploraciones por paciente	2 (1-3)	2 (1-4)	0,977
Patologías			
Dbp (activa vs. No/resuelta)	6,5	1,3	0,209
HIV (activa vs. No/resuelta)	14,3	25	0,095
Ductus (activa vs. No/resuelta)	1,3	1,3	1
Infección (activa vs. No/resuelta)	19,5	19,7	0,968
VM (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
CPAP (activa vs. No/resuelta)	35,1	46,1	0,166
Oxigenoterapia (activa vs. No/resuelta)	79,2	78,9	0,967
Soprote inotrópico (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
Convulsiones (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
ECN (activa vs. No/resuelta)	3,9	1,3	0,620
Medicación administrada			
Antibióticos (Sí vs. No)	20,8	21,1	1
Cafeína (Sí vs. No)	81,8	88,2	0,366
Polivitamínico (Sí vs. No)	87	92,1	0,429
Hierro (Sí vs. No)	33,8	42,1	0,32
Analgésicos (Sí vs. No)	6,5	6,6	1
Vacunas (Sí vs. No)	0	0	NA
Anticonvulsivantes (Sí vs. No)	0	0	NA
Otros medicamentos (Sí vs. No)	29,9	22,4	0,358
Dispositivos			
Sonda oro o nasogástrica (Sí vs. No)	97,4	100	0,497
Vía tipo Silastic (Sí vs. No)	18,2	14,5	0,663
Vía tipo Seldinger (Sí vs. No)	2,6	0	0,497
Vía periférica (Sí vs. No)	23,4	19,7	0,695
Dispositivo nasal CPAP (Sí vs. No)	33,8	46,1	0,139
Tubo Traqueal (Sí vs. No)	0	0	NA
Cánulas nasales (Sí vs. No)	28,6	25	0,716
Otros dispositivos (Sí vs. No)	11,7	3,9	0,130

Los valores son porcentajes para las variables categóricas y medias (desviación estándar) para las variables continuas, excepto para la variable nº de exámenes por paciente que es mediana (rango intercuartílico).

NA: No se puede evaluar por falta de casos

7.2.2 Tabla 2

Tabla 2. Comparación en la presencia de síntomas de apnea, bradicardia, desaturaciones y retenciones alimentarias antes y después de cada exploración entre las dos pautas de dilatación. Primera exploración de fondo de ojo.

	Pauta A				Pauta B				p-valor del cambio entre las diferencias entre pautas***					
	N	Periodo control	Periodo post-exploración	IRR (95% CI)**	*p-valor del cambio***	N	Periodo control	Periodo post-exploración		IRR (95% CI)**				
Apneas														
9h-15h	66	0 (0-8)	0 (0-5)	2,02 (1,16-3,52)	0,013	68	0 (0-5)	0 (0-11)	1,87 (1,27-2,73)	0,001	0 (-8-3)	0 (-5-7)	1,53 (0,66-3,56)	0,323
15h-21h	65	0 (0-5)	0 (0-2)	0,81 (0,36-1,83)	0,614	66	0 (0-5)	0 (0-24)	0,65 (0,30-1,43)	0,284	0 (-5-2)	0 (-5-3)	2,12 (1,03-4,36)	0,043
9h-21h	68	0 (0-10)	0 (0-6)	1,26 (0,97-1,65)	0,086	68	0 (0-6)	0 (0-35)	1,08 (0,79-1,46)	0,634	0 (-10-5)	0 (-6-3)	1,36 (0,76-2,44)	0,295
21h-7h	64	0 (0-5)	0 (0-6)	1,01 (0,61-1,67)	0,982	68	0 (0-3)	0 (0-11)	1,95 (1,26-3,01)	0,003	0 (-5-3)	0 (-3-8)	0,99 (0,49-2,01)	0,978
9h-7h	64	1 (0-12)	1 (0-8)	1,14 (0,98-1,33)	0,080	63	1 (0-9)	1 (0-46)	1,20 (0,98-1,47)	0,074	0 (-12-6)	0 (-8-7)	1,17 (0,71-1,93)	0,547
Bradycardias														
9h-15h	57	1 (0-5)	1 (0-11)	1,39 (1,05-1,86)	0,024	64	1 (0-6)	1 (0-11)	1,43 (1,23-1,67)	0,000	0 (-4-11)	0 (-3-7)	0,85 (0,53-1,37)	0,505
15h-21h	64	0 (0-8)	1 (0-22)	1,58 (1,34-1,87)	0,000	66	1 (0-8)	1 (0-11)	1,32 (1,14-1,54)	0,000	0 (-3-16)	0 (-4-8)	0,84 (0,55-1,30)	0,438
9h-21h	66	1 (0-14)	2 (0-32)	1,25 (1,14-1,37)	0,000	67	2 (0-13)	2 (0-22)	1,23 (1,14-1,33)	0,000	0 (-7-22)	0 (-5-15)	0,84 (0,59-1,19)	0,328
21h-7h	59	2 (0-15)	1 (0-13)	1,15 (1,00-1,33)	0,057	67	1 (0-11)	1 (0-15)	1,38 (1,12-1,70)	0,002	0 (-11-10)	0 (-4-11)	1,06 (0,62-1,80)	0,834
9h-7h	61	3 (0-25)	3 (0-36)	1,16 (1,09-1,23)	0,000	64	3 (0-15)	3 (0-31)	1,21 (1,12-1,31)	0,000	0 (-13-14)	0 (-7-10)	1,05 (0,71-1,54)	0,804
Desaturaciones														
9h-15h	75	12 (0-47)	11 (0-45)	1,05 (1,03-1,07)	0,000	71	10 (0-32)	9 (0-43)	1,06 (1,04-1,08)	0,000	0 (-21-33)	0 (-18-20)	0,94 (0,74-1,18)	0,573
15h-21h	75	10 (0-39)	9 (0-51)	1,06 (1,04-1,08)	0,000	72	8 (0-37)	7 (0-49)	1,06 (1,04-1,09)	0,000	0 (-26-25)	0 (-20-33)	0,98 (0,76-1,26)	0,871
9h-21h	75	22 (0-77)	21 (0-89)	1,03 (1,02-1,04)	0,000	71	20 (0-69)	18 (0-78)	1,04 (1,02-1,05)	0,000	-1 (-34-58)	-2 (-35-46)	0,96 (0,79-1,21)	0,833
21h-7h	69	18 (0-85)	14 (0-97)	1,03 (1,02-1,04)	0,000	67	11 (0-59)	17 (0-76)	1,03 (1,02-1,04)	0,000	-3 (-23-32)	3 (-50-27)	1,23 (0,96-1,57)	0,102
9h-7h	71	39 (2-160)	36 (2-186)	1,02 (1,01-1,02)	0,000	66	33 (0-116)	38 (0-150)	1,02 (1,02-1,03)	0,000	-2 (-58-74)	-1 (-69-64)	1,07 (0,87-1,31)	0,513
Retenciones														
9h-15h	62	0 (0-8)	0 (0-9)	1,01 (0,73-1,40)	0,953	69	0 (0-7)	0 (0-6)	1,26 (0,94-1,68)	0,120	0 (-8-9)	0 (-5-5)	0,56 (0,29-1,17)	0,127
15h-21h	63	0 (0-7)	0 (0-7)	1,23 (0,99-1,53)	0,056	68	0 (0-9)	0 (0-7)	1,24 (0,99-1,64)	0,140	0 (-7-5)	0 (-9-7)	0,82 (0,41-1,64)	0,581
9h-21h	62	1 (0-11)	1 (0-13)	1,10 (0,96-1,26)	0,154	67	0 (0-12)	0 (0-11)	1,18 (1,00-1,38)	0,050	0 (-11-12)	0 (-12-7)	0,64 (0,36-1,13)	0,121
21h-7h	59	1 (0-20)	1 (0-32)	1,07 (0,95-1,20)	0,289	65	0 (0-18)	0 (0-22)	1,16 (1,02-1,32)	0,024	0 (-10-32)	0 (-18-12)	0,45 (0,23-0,89)	0,021
9h-7h	58	3 (0-20)	3 (0-37)	1,08 (1,00-1,16)	0,041	62	1 (0-26)	2 (0-25)	1,10 (1,02-1,18)	0,017	0 (-12-34)	0 (-22-17)	0,53 (0,32-0,88)	0,014
Apneas y desaturaciones														
9h-15h	65	12 (0-47)	12 (0-45)	1,05 (1,03-1,06)	0,000	68	12 (0-32)	10 (0-43)	1,05 (1,03-1,07)	0,000	1 (-21-32)	0 (-17-20)	0,92 (0,74-1,15)	0,463
15h-21h	64	11 (0-39)	10 (0-51)	1,06 (1,04-1,08)	0,000	66	9 (0-37)	8 (0-49)	1,06 (1,04-1,09)	0,000	0 (-18-25)	0 (-19-33)	0,95 (0,74-1,21)	0,663
9h-21h	67	23 (0-80)	21 (0-89)	1,03 (1,02-1,04)	0,000	68	22 (2-69)	21 (0-80)	1,03 (1,02-1,04)	0,000	-3 (-35-57)	-2 (-36-46)	1,03 (0,84-1,27)	0,787
21h-7h	62	19 (0-85)	15 (0-97)	1,03 (1,02-1,04)	0,000	65	13 (2-59)	18 (0-77)	1,03 (1,01-1,04)	0,000	-4 (-22-32)	3 (-50-28)	1,26 (0,99-1,62)	0,063
9h-7h	64	40 (2-161)	36 (2-186)	1,02 (1,01-1,02)	0,000	63	36 (6-116)	40 (0-152)	1,02 (1,01-1,03)	0,000	-2 (-49-73)	-2 (-70-64)	1,06 (0,87-1,30)	0,540
Apneas y bradicardias														
9h-15h	55	1 (0-10)	1 (0-11)	1,25 (1,02-1,53)	0,033	63	1 (0-10)	1 (0-14)	1,29 (1,16-1,43)	0,000	0 (-9-10)	0 (-4-7)	0,95 (0,61-1,47)	0,810
15h-21h	60	1 (0-8)	1 (0-22)	1,46 (1,25-1,71)	0,000	65	1 (0-9)	1 (0-24)	1,20 (1,08-1,36)	0,004	0 (-4-16)	0 (-7-8)	0,96 (0,65-1,47)	0,921
9h-21h	63	2 (0-16)	3 (0-32)	1,17 (1,09-1,25)	0,000	66	2 (0-14)	2 (0-38)	1,17 (1,10-1,25)	0,000	0 (-12-22)	0 (-8-15)	0,97 (0,70-1,34)	0,864
21h-7h	59	3 (0-15)	2 (0-13)	1,12 (1,01-1,24)	0,030	67	2 (0-14)	2 (0-19)	1,23 (1,07-1,42)	0,004	0 (-10-10)	0 (-5-15)	1,09 (0,69-1,70)	0,718
9h-7h	59	5 (0-25)	4 (0-37)	1,10 (1,06-1,15)	0,000	63	4 (0-17)	4 (0-57)	1,15 (1,08-1,23)	0,000	0 (-20-14)	0 (-10-17)	1,03 (0,74-1,45)	0,847

* Mediana (Mínimo-Máximo)
** Tasa de incidencia del modelo de regresión binomial negativa

*** datos apareados

**** Modelos de regresión binomial negativa para la diferencia entre la Pauta B vs Pauta A

***** muestras independientes

7.2.3 Tabla 3b

Tabla 3b. Descripción de las exploraciones aportadas por los participantes según las diferentes características clínicas para todas las exploraciones de fondo de ojo.

	Pauta A (n=273)	Pauta B (n=302)	p
Características de paciente			
Sexo (niña vs. niño)	42,1	47,4	0,600
Peso al nacimiento (gramos)	986 (303)	1.001 (253)	0,001
Edad gestacional (Semanas)	27,2 (2,1)	27,7 (2,0)	0,109
Características de la exploración			
Edad el día de la exploración (días)	67,7 (35,5)	62,2 (26,9)	0,038
Peso el día de la exploración (gramos)	1.968 (718)	2.080 (714)	0,063
Signos de infección (Sí vs. No)	0	0	NA
Cantidad de las tomas (ml)	39,7 (16,3)	42,3 (17,3)	0,074
Concentración de Hb (g/dl)	10,6 (2,5)	10,0 (1,8)	0,003
Transfusiones sangre (sí vs. no)	90,8	87,4	0,189
Nº de exploraciones por paciente	2 (1-4)	2 (1-4)	0,003
Patologías			
Dbp (activa vs. No/resuelta)	31,5	20,5	0,003
HIV (activa vs. No/resuelta)	16,5	23,5	0,036
Ductus (activa vs. No/resuelta)	0,4	0,7	1,000
Infección (activa vs. No/resuelta)	17,2	10,9	0,030
VM (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
CPAP (activa vs. No/resuelta)	28,2	24,5	0,314
Oxigenoterapia (activa vs. No/resuelta)	86,8	81,8	0,099
Soporte inotrópico (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
Convulsiones (activa vs. No/resuelta)	0	0	NA
ECN (activa vs. No/resuelta)	3,3	0,3	0,008
Medicación administrada			
Antibióticos (Sí vs. No)	17,9	12,3	0,061
Cafeína (Sí vs. No)	55,3	51,3	0,358
Polivitamínico (Sí vs. No)	89,7	93,4	0,132
Hierro (Sí vs. No)	36,3	55	0,000
Analgésicos (Sí vs. No)	5,5	5,3	1,000
Anticonvulsivantes (Sí vs. No)	0	0	NA
Vacunas (Sí vs. No)	4	5	0,589
Otros medicamentos (Sí vs. No)	43,2	38,7	0,308
Dispositivos			
Sonda oro o nasogástrica (Sí vs. No)	92,7	86,8	0,021
Vía tipo Silastic (Sí vs. No)	11,4	6,6	0,056
Vía tipo Seldinger (Sí vs. No)	2,9	1,7	0,402
Vía periférica (Sí vs. No)	18,3	11,9	0,035
Dispositivo nasal CPAP (Sí vs. No)	29,3	23,5	0,129
Tubo Traqueal (Sí vs. No)	0	0	NA
Cánulas nasales (Sí vs. No)	48,7	51,7	0,505
Otros dispositivos (Sí vs. No)	8,8	5,6	0,148

Los valores son porcentajes para las variables categóricas y medias (desviación estándar) para las variables continuas, excepto para la variable nº de exploraciones por paciente que es mediana (rango intercuartílico)

NA: No se puede evaluar por falta de casos

7.2.4 Tabla 4

Tabla 4. Comparación en la presencia de síntomas de apnea, bradicardia, desaturaciones y retenciones alimentarias antes y después de cada exploración entre las dos pautas de dilatación. Sin ajustes estadísticos y para todos los fondos de ojo.

	Pauta A				Pauta B				p-valor del cambio entre las diferencias entre pautas ^{****}	
	N	Periodo control	Periodo post. exploración	IRR (95% CI) ^{***}	p-valor del cambio ^{***}	N	Periodo control	Periodo post. exploración		IRR (95% CI) ^{***}
Número de síntomas*										
Apneas										
9h-15h	207	0 (0-10)	0 (0-11)	1,51 (1,23-1,87)	0,000	250	0 (0-18)	0 (0-12)	1,23 (1,00-1,52)	0,048
15h-21h	221	0 (0-12)	0 (0-3)	1,18 (0,98-1,43)	0,086	266	0 (0-8)	0 (0-24)	1,31 (1,05-1,64)	0,018
9h-21h	217	0 (0-22)	0 (0-14)	1,25 (1,09-1,42)	0,001	260	0 (0-13)	0 (0-35)	1,23 (1,09-1,38)	0,000
21h-7h	235	0 (0-18)	0 (0-9)	1,27 (1,15-1,39)	0,000	262	0 (0-17)	0 (0-12)	1,61 (1,35-1,91)	0,000
9h-7h	224	0 (0-28)	0 (0-23)	1,15 (1,10-1,21)	0,000	251	1 (0-30)	1 (0-46)	1,22 (1,15-1,29)	0,000
Bradicardias										
9h-15h	203	0 (0-7)	1 (0-11)	1,27 (1,12-1,42)	0,000	245	0 (0-7)	1 (0-11)	1,45 (1,31-1,61)	0,000
15h-21h	219	0 (0-12)	1 (0-22)	1,29 (1,16-1,45)	0,000	266	0 (0-8)	1 (0-11)	1,29 (1,17-1,43)	0,000
9h-21h	214	1 (0-14)	1 (0-32)	1,20 (1,13-1,27)	0,000	256	1 (0-13)	1 (0-22)	1,24 (1,17-1,30)	0,000
21h-7h	223	1 (0-15)	1 (0-23)	1,25 (1,16-1,35)	0,000	255	1 (0-11)	1 (0-16)	1,29 (1,16-1,42)	0,000
9h-7h	219	3 (0-25)	3 (0-36)	1,15 (1,11-1,18)	0,000	250	2 (0-17)	2 (0-31)	1,16 (1,12-1,21)	0,000
Desaturaciones										
9h-15h	247	12 (0-47)	12 (0-46)	1,04 (1,03-1,05)	0,000	269	8 (0-32)	9 (0-45)	1,05 (1,04-1,06)	0,000
15h-21h	261	11 (0-58)	11 (0-51)	1,04 (1,03-1,05)	0,000	285	7 (0-50)	8 (0-55)	1,05 (1,03-1,06)	0,000
9h-21h	249	23 (0-103)	23 (0-89)	1,02 (1,02-1,03)	0,000	271	17 (0-93)	18 (0-90)	1,03 (1,02-1,03)	0,000
21h-7h	245	18 (0-90)	16 (0-97)	1,03 (1,02-1,04)	0,000	264	11 (0-63)	13 (0-76)	1,03 (1,03-1,04)	0,000
9h-7h	239	38 (0-160)	41 (1-186)	1,02 (1,01-1,02)	0,000	257	30 (0-144)	32 (0-156)	1,02 (1,02-1,02)	0,000
Retenciones										
9h-15h	193	0 (0-17)	0 (0-15)	1,02 (0,83-1,24)	0,857	253	0 (0-45)	0 (0-23)	1,13 (0,99-1,28)	0,071
15h-21h	197	0 (0-12)	0 (0-10)	1,10 (0,92-1,31)	0,320	258	0 (0-34)	0 (0-22)	1,34 (1,11-1,63)	0,002
9h-21h	190	0 (0-20)	0 (0-20)	1,08 (0,97-1,21)	0,170	250	0 (0-79)	0 (0-45)	1,11 (1,01-1,21)	0,023
21h-7h	190	0 (0-24)	0 (0-32)	1,08 (0,98-1,19)	0,115	243	0 (0-51)	0 (0-52)	1,11 (1,02-1,22)	0,017
9h-7h	182	2 (0-30)	1 (0-37)	1,09 (1,02-1,16)	0,008	232	1 (0-109)	0 (0-87)	1,10 (1,04-1,17)	0,001
Apneas y desaturaciones										
9h-15h	202	12 (0-47)	13 (0-46)	1,04 (1,03-1,05)	0,000	249	9 (0-32)	10 (0-45)	1,05 (1,04-1,06)	0,000
15h-21h	219	12 (0-59)	11 (0-51)	1,04 (1,03-1,05)	0,000	264	8 (0-50)	9 (0-55)	1,04 (1,03-1,06)	0,000
9h-21h	212	25 (0-105)	24 (0-89)	1,02 (1,02-1,03)	0,000	259	17 (0-93)	19 (0-90)	1,03 (1,02-1,03)	0,000
21h-7h	231	18 (0-85)	16 (0-97)	1,03 (1,02-1,04)	0,000	258	12 (0-63)	14 (0-77)	1,03 (1,03-1,04)	0,000
9h-7h	219	41 (0-161)	42 (1-186)	1,02 (1,01-1,02)	0,000	250	32 (1-145)	34 (0-156)	1,02 (1,02-1,02)	0,000
Apneas y bradicardias										
9h-15h	192	1 (0-10)	1 (0-12)	1,21 (1,11-1,32)	0,000	240	1 (0-22)	1 (0-20)	1,26 (1,16-1,36)	0,000
15h-21h	207	1 (0-12)	1 (0-22)	1,21 (1,10-1,33)	0,000	257	1 (0-11)	1 (0-24)	1,17 (1,09-1,25)	0,000
9h-21h	205	2 (0-22)	2 (0-32)	1,14 (1,10-1,19)	0,000	251	1 (0-23)	2 (0-38)	1,16 (1,12-1,21)	0,000
21h-7h	219	2 (0-18)	1 (0-24)	1,17 (1,11-1,22)	0,000	252	1 (0-19)	1 (0-28)	1,17 (1,10-1,24)	0,000
9h-7h	211	4 (0-28)	4 (0-37)	1,10 (1,08-1,12)	0,000	247	3 (0-42)	3 (0-57)	1,11 (1,08-1,14)	0,000

* Mediana (Mínimo-Máximo)

** Tasa de incidencia del modelo de regresión binomial negativa con efectos mixtos

*** Datos apareados

**** Modelos de regresión binomial negativa con efectos mixtos para la diferencia entre la Pauta B vs Pauta A

***** Muestras independientes

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020-- the right to sight. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):227–32.
2. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):e518-25.
3. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):189–95.
4. Vedantham V. Retinopathy of prematurity screening in the Indian population: it's time to set our own guidelines!. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(5):329–30.
5. Kirchner L, Jeitler V, Pollak A, Müllner-Eidenböck A, Weinzettel R, Kraschl R, et al. Must screening examinations for retinopathy of prematurity necessarily be painful? *Retina.* 2009 May;29(5):586–91.
6. Kleberg A, Warren I, Norman E, Mörelius E, Berg A-C, Mat-Ali E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental

- Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1267-78.
7. Elibol O, Alçelik T, Yüksel N, Caglar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Apr;75(2):178–80.
 8. Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Feb;155(2):173–80.
 9. Rush R, Rush S, Ighani F, Anderson B, Irwin M, Naqvi M. The effects of comfort care on the pain response in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2005 Jan;25(1):59–62.
 10. Gal P, Kissling GE, Young WO, Dunaway KK, Marsh VA, Jones SM, et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6):1029–33.
 11. Kataria M, Narang S, Chawla D, Sood S, Gupta PC. Oral Dextrose for Pain Management during Laser Treatment of Retinopathy of Prematurity under Topical Anesthesia. *Indian J Pediatr*. 2015 Aug;82(8):694–7.
 12. Sun X, Lemyre B, Barrowman N, O'Connor M. Pain management during eye examinations for retinopathy of prematurity in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2010 Mar;99(3):329–34.

13. Belda S, Pallás CR, De la Cruz J, Tejada P. Screening for retinopathy of prematurity: is it painful? *Biol Neonate*. 2004;86(3):195–200.
14. Figueras-Aloy J, Rodríguez-Miguélez JM, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F. Concerning the article by s. Belda et Al.: screening for retinopathy of prematurity: is it painful? *Biol Neonate*. 2006;89(3):197; author reply 198.
15. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR, et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 May;91(3):F166-8.
16. Samra HA, McGrath JM. Pain management during retinopathy of prematurity eye examinations: a systematic review. *Adv Neonatal Care*. 2009 Jun;9(3):99–110.
17. Lees BJ, Cabal LA. Increased blood pressure following pupillary dilation with 2.5% phenylephrine hydrochloride in preterm infants. *Pediatrics*. 1981 Aug;68(2):231–4.
18. Palmer EA. How safe are ocular drugs in pediatrics? *Ophthalmology*. 1986 Aug;93(8):1038–40.
19. Rosales T, Isenberg S, Leake R, Everett S. Systemic effects of mydriatics in low weight infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 18(6):42–4.
20. Fraunfelder FT, Meyer SM. Possible cardiovascular effects secondary to topical ophthalmic 2.5% phenylephrine. *Am J Ophthalmol*. 1985 Mar 15;99(3):362–3.

21. Shinomiya K, Kajima M, Tajika H, Shiota H, Nakagawa R, Saijyou T. Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *J Med Invest*. 2003;50(3–4):203–6.
22. Hengstmann JH, Goronzy J. Pharmacokinetics of 3H-phenylephrine in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;21(4):335–41.
23. BINKHORST RD, WEINSTEIN GW, BARETZ RM, CLAHANE AC. Psychotic reaction induced by cyclopentolate (Cyclogyl). Results of pilot study and a double-blind study. *Am J Ophthalmol*. 1963 Jun;55:1243–5.
24. Mirshahi A, Kohnen T. Acute psychotic reaction caused by topical cyclopentolate use for cycloplegic refraction before refractive surgery: case report and review of the literature. *J Cataract Refract Surg*. 2003 May;29(5):1026–30.
25. Fitzgerald DA, Hanson RM, West C, Martin F, Brown J, Kilham HA. Seizures associated with 1% cyclopentolate eyedrops. *J Paediatr Child Health*. 1990 Apr;26(2):106–7.
26. Isenberg SJ, Abrams C, Hyman PE. Effects of cyclopentolate eyedrops on gastric secretory function in pre-term infants. *Ophthalmology*. 1985 May;92(5):698–700.
27. Nair AK, Pai MG, da Costa DE, Khusaiby SM. Necrotising enterocolitis following ophthalmological examination in preterm neonates. *Indian Pediatr*. 2000 Apr;37(4):417–21.
28. Ozgun U, Demet T, Ozge KA, Zafer D, Murat S, Mehmet Y, et al. Fatal necrotising enterocolitis due to mydriatic eye drops. *J Coll Physicians*

Surg Pak. 2014 May;24 Suppl 2:S147-9.

29. Lim DL, Batilando M, Rajadurai VS. Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity. *J Paediatr Child Health*. 39(4):318–20.
30. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. *Adv Neonatal Care*. 2011 Aug;11(4):291–7.
31. Jiang J-B, Zhang Z-W, Zhang J-W, Wang Y-L, Nie C, Luo X-Q. Systemic changes and adverse effects induced by retinopathy of prematurity screening. *Int J Ophthalmol*. 2016 Aug 18;9(8):1148–55.
32. Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG, Campbell DJ. Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. *N Engl J Med*. 1983 Feb 17;308(7):353–7.
33. Gauda EB, Miller MJ, Carlo WA, DiFiore JM, Martin RJ. Genioglossus and diaphragm activity during obstructive apnea and airway occlusion in infants. *Pediatr Res*. 1989 Dec;26(6):583–7.
34. Abu-Shaweesh JM, Dreshaj IA, Haxhiu MA, Martin RJ. Central GABAergic mechanisms are involved in apnea induced by SLN stimulation in piglets. *J Appl Physiol*. 2001 Apr;90(4):1570–6.
35. Heeringa J, Berkenbosch A, de Goede J, Olievier CN. Relative contribution of central and peripheral chemoreceptors to the ventilatory response to CO₂ during hyperoxia. *Respir Physiol*. 1979 Aug;37(3):365–79.

36. Rigatto H, Brady JP, de la Torre Verduzco R. Chemoreceptor reflexes in preterm infants: II. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhaled carbon dioxide. *Pediatrics*. 1975 May;55(5):614–20.
37. Gerhardt T, Bancalari E. Apnea of prematurity: I. Lung function and regulation of breathing. *Pediatrics*. 1984 Jul;74(1):58–62.
38. Upton CJ, Milner AD, Stokes GM. Response to tube breathing in preterm infants with apnea. *Pediatr Pulmonol*. 1992 Jan;12(1):23–8.
39. Ruggins NR, Milner AD. Site of upper airway obstruction in preterm infants with problematical apnoea. *Arch Dis Child*. 1991 Jul;66(7 Spec No):787–92.
40. Butcher-Puech MC, Henderson-Smart DJ, Holley D, Lacey JL, Edwards DA. Relation between apnoea duration and type and neurological status of preterm infants. *Arch Dis Child*. 1985 Oct;60(10):953–8.
41. Tilden JT, Roeder L SA. The role of pharyngeal airway obstruction in prolonging infantile apneic spells. In: Tilden JT, Roeder L SA, editor. *Sudden infant death syndrome*. New York: Academic Press; 1983. p. 279.
42. Upton CJ, Milner AD, Stokes GM. Response to external obstruction in preterm infants with apnea. *Pediatr Pulmonol*. 1992 Dec;14(4):233–8.
43. Glotzbach SF, Tansey PA, Baldwin RB, Ariagno RL. Periodic breathing cycle duration in preterm infants. *Pediatr Res*. 1989 Mar;25(3):258–61.
44. Glotzbach SF, Baldwin RB, Lederer NE, Tansey PA, Ariagno RL. Periodic breathing in preterm infants: incidence and characteristics. *Pediatrics*.

- 1989 Nov;84(5):785–92.
45. Barrington KJ, Finer NN. Periodic breathing and apnea in preterm infants. *Pediatr Res.* 1990 Feb;27(2):118–21.
 46. Razi NM, DeLauter M, Pandit PB. Periodic breathing and oxygen saturation in preterm infants at discharge. *J Perinatol.* 2002 Sep;22(6):442–4.
 47. Al-Matary A, Kutbi I, Qurashi M, Khalil M, Alvaro R, Kwiatkowski K, et al. Increased peripheral chemoreceptor activity may be critical in destabilizing breathing in neonates. *Semin Perinatol.* 2004 Aug;28(4):264–72.
 48. Schulte FJ, Busse C, Eichhorn W. Rapid eye movement sleep, motoneurone inhibition, and apneic spells in preterm infants. *Pediatr Res.* 1977 Jun;11(6):709–13.
 49. Knill R, Bryan AC. An intercostal-phrenic inhibitory reflex in human newborn infants. *J Appl Physiol.* 1976 Mar;40(3):352–6.
 50. Davi M, Sankaran K, Maccallum M, Cates D, Rigatto H. Effect of sleep state on chest distortion and on the ventilatory response to CO₂ in neonates. *Pediatr Res.* 1979 Sep;13(9):982–6.
 51. Martin RJ, Okken A, Rubin D. Arterial oxygen tension during active and quiet sleep in the normal neonate. *J Pediatr.* 1979 Feb;94(2):271–4.
 52. Lopes JM, Muller NL, Bryan MH, Bryan AC. Synergistic behavior of inspiratory muscles after diaphragmatic fatigue in the newborn. *J Appl Physiol.* 1981 Sep;51(3):547–51.

53. Kurlak LO, Ruggins NR, Stephenson TJ. Effect of nursing position on incidence, type, and duration of clinically significant apnoea in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994 Jul;71(1):F16-9.
54. Weintraub Z, Alvaro R, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H. Effects of inhaled oxygen (up to 40%) on periodic breathing and apnea in preterm infants. *J Appl Physiol.* 1992 Jan;72(1):116–20.
55. Watanabe K, Hakamada S, Kuroyanagi M, Yamazaki T, Takeuchi T. Electroencephalographic study of intraventricular hemorrhage in the preterm newborn. *Neuropediatrics.* 1983 Nov;14(4):225–30.
56. Schertel ER, Adams L, Schneider DA, Smith KS, Green JF. Rapid shallow breathing evoked by capsaicin from isolated pulmonary circulation. *J Appl Physiol.* 1986 Sep;61(3):1237–40.
57. Lindgren C, Grögaard J. Reflex apnoea response and inflammatory mediators in infants with respiratory tract infection. *Acta Paediatr.* 1996 Jul;85(7):798–803.
58. Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am J Dis Child.* 1984 Mar;138(3):247–50.
59. Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics.* 1987 Jul;80(1):79–84.
60. Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol*

- Neonate. 2002;82(4):228–32.
61. Perlstein PH, Edwards NK, Sutherland JM. Apnea in premature infants and incubator-air-temperature changes. *N Engl J Med*. 1970 Feb 26;282(9):461–6.
 62. Sánchez PJ, Luptook AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr*. 1997 May;130(5):746–51.
 63. Coté CJ, Zaslavsky A, Downes JJ, Kurth CD, Welborn LG, Warner LO, et al. Postoperative apnea in former preterm infants after inguinal herniorrhaphy. A combined analysis. *Anesthesiology*. 1995 Apr;82(4):809–22.
 64. Kurth CD, Spitzer AR, Broennle AM, Downes JJ. Postoperative apnea in preterm infants. *Anesthesiology*. 1987 Apr;66(4):483–8.
 65. Thach BT. The role of respiratory control disorders in SIDS. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005 Nov 15;149(1–3):343–53.
 66. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):8–11.
 67. Di Fiore JM, Arko M, Whitehouse M, Kimball A, Martin RJ. Apnea is not prolonged by acid gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics*. 2005 Nov;116(5):1059–63.
 68. Bhat RY, Rafferty GF, Hannam S, Greenough A. Acid gastroesophageal reflux in convalescent preterm infants: effect of posture and relationship to

- apnea. *Pediatr Res*. 2007 Nov;62(5):620–3.
69. Tamim H, Khogali M, Beydoun H, Melki I, Yunis K, National Collaborative Perinatal Neonatal Network. Consanguinity and apnea of prematurity. *Am J Epidemiol*. 2003 Nov 15;158(10):942–6.
70. Bloch-Salisbury E, Hall MH, Sharma P, Boyd T, Bednarek F, Paydarfar D. Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):e779-87.
71. Poets CF, Stebbens VA, Samuels MP, Southall DP. The relationship between bradycardia, apnea, and hypoxemia in preterm infants. *Pediatr Res*. 1993 Aug;34(2):144–7.
72. Henderson-Smart DJ, Butcher-Puech MC, Edwards DA. Incidence and mechanism of bradycardia during apnoea in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1986 Mar;61(3):227–32.
73. Adams JA, Zabaleta IA, Sackner MA. Hypoxemic events in spontaneously breathing premature infants: etiologic basis. *Pediatr Res*. 1997 Oct;42(4):463–71.
74. Vyas H, Milner AD, Hopkin IE. Relationship between apnoea and bradycardia in preterm infants. *Acta Paediatr Scand*. 1981 Nov;70(6):785–90.
75. Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallás Alonso CR, Narbona E, Sánchez Luna M, et al. [Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Dec;71(6):514–23.

76. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR, Guideline Development Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists, et al. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye (Lond)*. 2009 Nov;23(11):2137–9.
77. Khoo BK, Koh A, Cheong P, Ho NK. Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants with heavily pigmented irides. Vol. 37, *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. p. 15–20.
78. Isenberg S, Everett S. Cardiovascular effects of mydriatics in low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 1984 Jul;105(1):111–2.
79. Phamonvaechavan P, Chutasmit K, Damrongrak P, Koukiatkul S, Wongkiatkajorn T, Ngercham S. Comparison of the effectiveness of mydriasis by two instillation methods of combined 0.75% tropicamide and 2.5% phenylephrine eye drop in preterm infants. *J Med Assoc Thai*. 2012 Apr;95 Suppl 4:S1-7.
80. Wheatcroft S, Sharma A, McAllister J. Reduction in mydriatic drop size in premature infants. *Br J Ophthalmol*. 1993 Jun;77(6):364–5.
81. Alpay A, Ermis B, Ugurbas SC, Battal F, Sagdik HM. The local vasoconstriction of infant's skin following instillation of mydriatic eye drops. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;66(11):1161–4.
82. Willems L, Allegaert K Cl. Prospective assessment of systemic side effects of topical ophthalmic drug administration for screening for retinopathy of prematurity. *Paed Perin Drug Ther*. 2006;(7):121–2.

