

Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución

N. Martín Begué^a y J. Perapoch López^b

^aUnidad de Oftalmología Pediátrica. ^bServicio de Neonatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Objetivo

Determinar la incidencia, gravedad y evolución de la retinopatía del prematuro en recién nacidos con peso inferior a 1.501 g en nuestro medio.

Métodos

Se ha efectuado un estudio prospectivo de los recién nacidos de peso inferior a 1.501 g entre enero de 1999 y junio de 2000. Se han incluido en el estudio 178 pacientes con una edad gestacional media de $29,8 \pm 2,9$ semanas y peso medio de $1.095 \pm 261,5$ g.

Resultados

Desarrollaron retinopatía el 29,2% de los recién nacidos, de los cuales 5,6% presentaron una retinopatía en estadio umbral y precisaron tratamiento. Ningún paciente de más de 30 semanas o más de 1.250 g presentó una retinopatía grave.

Conclusiones

La incidencia es similar a la publicada en la literatura, y la inmadurez es el principal factor de riesgo de desarrollar la retinopatía. Los resultados del estudio nos ha hecho variar el programa de cribado para detectar todos los prematuros con retinopatía del prematuro en estadio umbral.

Palabras clave:

Retinopatía del prematuro. Pérdida de visión. Prematuridad.

RETINOPATHY OF PREMATURITY: INCIDENCE, SEVERITY AND OUTCOME

Objective

The aim of this study was to evaluate the incidence, severity and outcome of retinopathy of prematurity (ROP) in neonates with birth weights of less than 1,501 g in our environment.

Methods

A prospective study of infants with birth weights of less than 1,501 g was performed from January 1999 to June 2000. One hundred seventy-eight infants were enrolled in the study. Mean gestational age was 29.8 ± 2.9 weeks and mean birth weight was $1,095 \pm 261.5$ g.

Results

Overall, 52 infants (29.2%) developed ROP, of which 10 (5.6%) presented threshold ROP requiring treatment. None of the infants with a gestational age of more than 30 weeks and a birth weight of more than 1,250 g presented severe retinopathy.

Conclusions

The incidence found in the present study is similar to that of other studies. Immaturity is the most significant risk factors for the development of ROP. The results of our study led us to change our screening program to detect all threshold ROP.

Key words:

Retinopathy of prematurity. Loss of vision. Prematurity.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro es una vitreoretinopatía proliferativa periférica que se desarrolla en niños prematuros y que se cree tiene una etiología multifactorial, siendo la inmadurez y el oxígeno los factores que con más frecuencia se han implicado en su patogenia^{1,2}. Las formas moderadas regresan con poca o nula afectación de la función visual a largo plazo. Las formas más graves pueden provocar pérdida importante de agudeza visual e incluso, ceguera.

El estudio multicéntrico de tratamiento de la retinopatía del prematuro con crioterapia (CRYO-ROP) mostró que, cuando progresaba la retinopatía a estadio umbral, la ablación de la retina periférica avascular con crioterapia reducía la incidencia de desprendimiento de retina del

Correspondencia: Dra. N. Martín Begué.

Unidad de Oftalmología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron.
P.^o Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: nmartin@cs.vhebron.es

Recibido en agosto de 2002.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

51 al 31%^{3,4}, de ahí la importancia de detectar todos los casos susceptibles de tratamiento.

Actualmente, el tratamiento de elección es la ablación de la retina periférica con láser de diodo. Los resultados obtenidos con láser y con crioterapia son superponibles, pero el láser requiere menor manipulación del ojo, es menos traumático, más fácil de aplicar cuando la retinopatía es posterior y además, induce menos miopía⁵⁻⁷.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia, gravedad y evolución de la retinopatía del prematuro en niños con peso al nacer menor a 1.501 g y analizar los factores de riesgo para su desarrollo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha efectuado un estudio prospectivo de los recién nacidos con peso inferior a 1.501 g al nacimiento, nacidos en el propio hospital o remitidos desde otros centros dentro de las primeras 24 h de vida entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2000.

La primera exploración del fondo de ojo se realizó a los 21 días de vida y posteriormente cada 2 o 3 semanas hasta que la retina completó su vascularización. Los niños que desarrollaron retinopatía del prematuro se controlaron cada semana hasta que se observaron signos de regresión o hasta que la retinopatía progresó a estadio umbral y requirieron ser tratados con láser de diodo.

El examen retiniano se efectúa en la sala de hospitalización, con oftalmoscopio binocular indirecto tras dilatar las pupilas con colirio ciclopléjico al 0,5% y colirio fenilefrina al 2,5% (1 gota cada 30 min, 3 veces). Dado que estos colirios no se comercializan a estas concentraciones, se preparan en la farmacia del hospital. Las lesiones se re-

gistran siguiendo la clasificación internacional^{8,9} y se localizan por extensiones horarias y zonas (tabla 1, fig. 1).

Se ha analizado la influencia de las siguientes variables sobre el desarrollo de retinopatía del prematuro: peso y

TABLA 1. **Clasificación internacional de la retinopatía del prematuro**

Estadios
<i>Estadio 1.</i> Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular
<i>Estadio 2.</i> Cresta monticular: la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina
<i>Estadio 3.</i> Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo
<i>Estadio 4.</i> Desprendimiento de retina subtotal. Se subdivide en 4A si la mácula está aplicada y 4B si la mácula está desprendida
<i>Estadio 5.</i> Desprendimiento de retina total
<i>Enfermedad "plus"</i> es un término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de la retinopatía
<i>Retinopatía umbral</i> se refiere a la existencia de 5 sectores horarios continuos o 8 acumulativos con un estadio 3 "plus" en la zona 1 o 2
Localización
<i>Zona 1.</i> Es un círculo cuyo radio es 2 veces la distancia entre la papila y la fovea
<i>Zona 2.</i> Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona 1 hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal
<i>Zona 3.</i> El espacio semilunar restante, por fuera de la zona 2
Extensión
Se describe la extensión de la retinopatía en sectores horarios

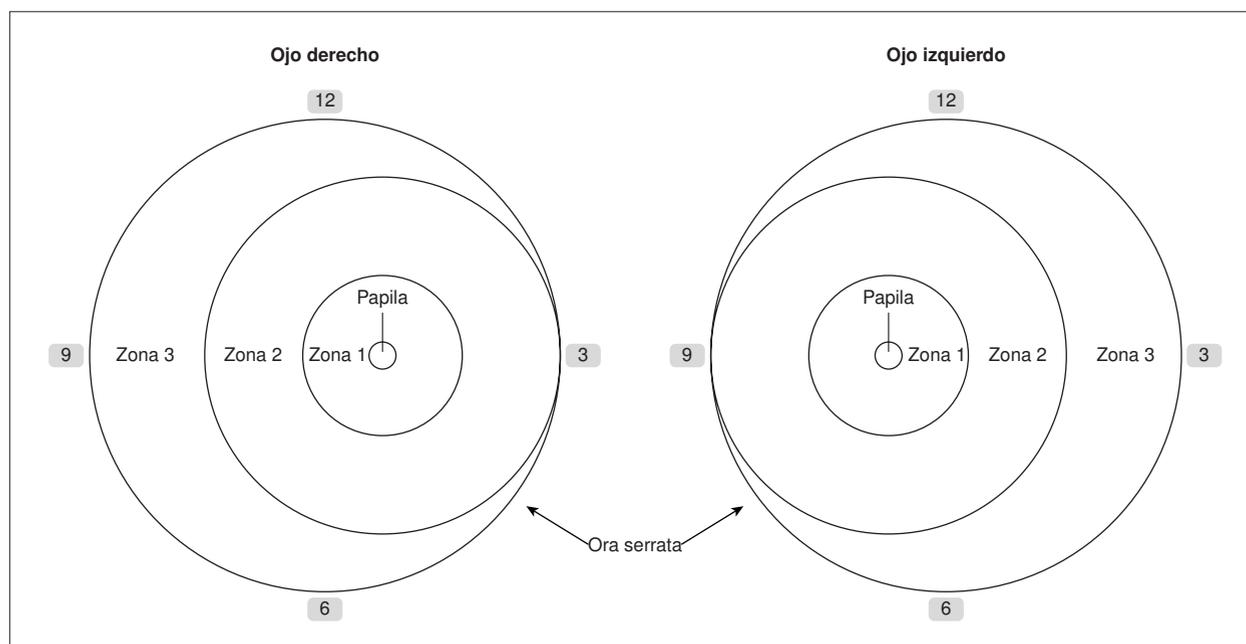


Figura 1. Representación de la retina en sectores horarios y dividida por zonas.

TABLA 2. Distribución de los pacientes por edad gestacional y estadio de la retinopatía

Edad gestacional (semanas)	Sin RP	RP 1	RP 2	RP 3	Total
< 27	6	1	10	6	23
27-29	36	1	21	5	63
30-33	66	3	4	1	74
≥ 34	18				18
Total	126	5	35	12	178

RP: retinopatía del prematuro; RP 1, RP 2, RP 3: retinopatía del prematuro, estadios 1, 2 y 3.

TABLA 3. Distribución de los pacientes por peso y estadio de la retinopatía

Grupos de pesos (g)	Sin RP	RP 1	RP 2	RP 3	Total
≤ 750	5	1	12	2	20
751-1.000	25	1	15	7	48
1.001-1.250	39	1	7	3	50
1.251-1.500	57	2	1		60
Total	126	5	35	12	178

RP: retinopatía del prematuro; RP 1, RP 2, RP 3: retinopatía del prematuro, estadios 1, 2 y 3.

edad gestacional al nacimiento, sexo, corioamnionitis materna, administración de corticoides prenatales, síndrome de distrés respiratorio grave (presencia de un cuadro clínico-radiológico compatible con enfermedad de membrana hialina que requirió administrar surfactante), necesidad de oxigenoterapia, sepsis, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, anemia con necesidad de transfusiones e ictericia con necesidad de fototerapia. En los casos en que apareció retinopatía del prematuro, se valoró su estadio, la edad gestacional de aparición de la retinopatía y si requirieron tratamiento con láser.

El estudio estadístico se efectuó con el programa SPSS para Windows. Los resultados descriptivos se expresan como media \pm desviación estándar (DE) y los límites entre paréntesis. Se ha realizado un análisis univariante y multivariante mediante la regresión logística incluyendo las variables anteriormente enumeradas. La significación estadística se ha calculado mediante el método de la máxima verosimilitud y también se han calculado la *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para el ajuste del modelo de regresión logística se ha utilizado el método Forward Stepwise (LR). Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En total se han valorado 214 recién nacidos de peso inferior a 1.501 g, de los cuales 178 se han incluido definitivamente en el estudio. Se excluyeron 29 por haber

fallecido en el primer mes de vida y siete por haber sido remitidos a sus centros de origen en los primeros 2 meses de vida.

La edad gestacional media de los pacientes fue de $29,8 \pm 2,9$ semanas (24-39 semanas) y el peso medio al nacimiento de $1.095,3 \pm 261,5$ g (390-1.500 g).

Cincuenta y dos recién nacidos (29,2%) desarrollaron una retinopatía, de los cuales 12 presentaron retinopatía del prematuro en estadio 3 y de ellos 10 (5,6%) alcanzaron un estadio umbral y requirieron tratamiento mediante fotocoagulación con láser de diodo. Ningún paciente presentó retinopatía del prematuro en estadio 4 o 5.

La edad posmenstrual (edad gestacional más semanas de vida posnatal) media de aparición de la retinopatía fue de $34,6 \pm 2,1$ semanas (30-40 semanas), mientras que la edad media de aparición de la retinopatía del prematuro umbral fue de $37,3 \pm 2,7$ semanas (33-41 semanas); en ningún caso se presentó antes de la sexta semana de vida posnatal.

La retinopatía del prematuro grave se presentó en 11 pacientes de menos de 30 semanas (91,7%) y en un único paciente de 30 semanas. Con relación al peso, nueve de los pacientes (75%) pesaron menos de 1.000 g al nacer. Dentro del grupo de menos de 1.501 g de peso, ningún paciente de más de 30 semanas o más de 1.250 g presentó una retinopatía grave (tablas 2 y 3).

En el análisis univariante, tanto la edad gestacional como el peso se asocian al desarrollo y la gravedad de la retinopatía (tabla 4). El riesgo de desarrollar retinopatía aumenta cuanto menor es la edad gestacional al nacimiento (1,7 veces por cada semana de menor edad gestacional) y cuanto menor es el peso al nacimiento (1,4 veces por cada 100 g menos de peso al nacimiento).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron retinopatía del prematuro grave respecto al antecedente materno de corioamnionitis, a la administración prenatal de corticoides, ictericia ni sepsis. Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración al recién nacido de surfactante, la necesidad de tratamiento con oxígeno durante más de 15 días, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, anemia y sexo (tabla 4).

Al realizar el análisis multivariante, el modelo con un mayor poder explicativo del desarrollo de retinopatía grave incluyó la edad gestacional (OR, 0,5991; IC 95%, 0,4144-0,8662; $p = 0,006$) y el sexo (OR, 0,1397; IC 95%, 0,0272-0,7181; $p = 0,0185$), perdiendo la significación estadística el resto de variables. El riesgo de desarrollar retinopatía grave fue 1,67 veces mayor por cada semana de menor edad gestacional.

DISCUSIÓN

La retinopatía del prematuro es una vitreoretinopatía proliferativa periférica que se desarrolla en niños pre-

TABLA 4. Factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía grave. Análisis univariante

	Sin RP o RP leve*	RP grave**	OR	IC 95%	P
Edad gestacional ($\bar{x} \pm DE$) (sem)	30 \pm 2,85	27 \pm 1,91	0,6	0,45-0,82	0,0014
Peso ($\bar{x} \pm DE$) (g)	1110,36 \pm 260,35	887,08 \pm 180,59	0,72	0,57-0,91	0,007
Sexo					
Masculino	71	10	0,149	0,32-0,704	0,006
Femenino	95	2			
Administración de surfactante					
Sí	53	9	6,4	1,66-4,59	0,002
No	113	3			
Administración oxígeno \geq 15 días					
Sí	57	10	6,05	1,27-28,75	0,012
No	69	2			
Hemorragia intraventricular					
Sí	34	6	3,882	1,178-12,796	0,018
No	132	6			
Enterocolitis necrosante					
Sí	19	4	3,868	1,063-14,079	0,029
No	147	8			
Anemia (necesidad de transfusiones)					
Sí	78	11	12,410	1,566-98,318	0,003
No	88	1			
Ictericia					
Sí	141	12			0,147
No	25	0			
Sepsis					
Sí	47	6			0,113
No	119	6			
Corticoides prenatales					
Sí	148	11			0,78
No	18	1			
Corioamnionitis materna					
Sí	25	3			0,36
No	141	9			

*Retinopatía en estadio 1 y 2; **retinopatía en estadio 3.

RP: retinopatía del prematuro; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

turos y que en sus formas más graves puede provocar pérdida de agudeza visual e incluso ceguera. La supervivencia de los recién nacidos prematuros ha aumentado en la última década y, a pesar de ello, parece que ha disminuido la prevalencia de la retinopatía del prematuro^{10,11}, concentrándose cada vez más en la población de recién nacidos más inmaduros. Es imprescindible utilizar sistemas de cribado que detecten todos los casos de retinopatía del prematuro grave y adaptarlos a los cambios que se observan en la epidemiología de la enfermedad.

La incidencia en nuestro estudio fue del 29,2%, similar a la obtenida en otros estudios que hallan una incidencia entre el 25 y el 35%^{12,13}, y menor a la que publican otros trabajos entre el 40 y el 60%¹⁴⁻¹⁶.

Es difícil comparar la incidencia de retinopatía del prematuro entre diversas poblaciones, puesto que pueden influir en los resultados muchas variables. La incidencia de retinopatía del prematuro aumenta proporcionalmente a la inmadurez y a la tasa de supervivencia de los pacientes estudiados. También pueden influir factores racia-

les: la raza negra presenta una menor incidencia de retinopatía en cualquier estadio, mientras que la raza oriental presenta una tendencia desproporcionada a desarrollar retinopatía en estadios 3 y 4, aunque se desconoce el porqué de estas diferencias^{10,17}. La técnica utilizada para la exploración de fondo de ojo puede modificar la capacidad de detección de las retinopatías localizadas en la periferia retiniana. En nuestro centro no indentamos de forma sistemática la esclera para valorar la periferia al realizar el examen de fondo de ojo, aunque ello dificulta la detección de retinopatías en la zona 3. No lo hacemos como rutina, puesto que convierte la exploración de fondo de ojo en una prueba traumática y porque se conoce que las retinopatías del prematuro en la zona 3 se asocian a una evolución favorable¹⁸.

El objetivo actual de los programas de cribado de la retinopatía del prematuro es detectar todos los casos umbral, al tiempo que se intenta evitar la realización de exploraciones innecesarias. Basándonos en los datos del presente estudio y, coincidiendo con los datos y sugere-

rencias aportados por De la Cruz et al¹⁹ y Lee et al²⁰, hemos modificado la primera premisa de nuestros criterios de cribado y limitado la exploración a los recién nacidos con peso inferior o igual a 1.250 g o edad gestacional inferior a 31 semanas. Creemos que el cribado de la retinopatía del prematuro no debe tener en cuenta únicamente la edad gestacional y el peso al nacimiento, sino que debe ampliarse a otros pacientes cuya enfermedad perinatal suponga un riesgo elevado de retinopatía del prematuro. Así hemos observado que durante el período comprendido entre la realización del estudio hasta junio de 2002, no se ha detectado ningún caso de retinopatía grave en recién nacidos con un peso comprendido entre 1.250 y 1.500 g. Sin embargo, se observó un caso en estadio 3 en un recién nacido de 34 semanas y 2.060 g afectado de síndrome de intestino corto secundario a una resección intestinal en el contexto de una enterocolitis necrosante.

Los nuevos criterios propuestos en nuestro servicio para el cribado de la retinopatía son: todo recién nacido con peso al nacimiento inferior a 1.251 g o edad gestacional inferior a 31 semanas; todo recién nacido de menos de 1.501 g o menos de 34 semanas afectado de la enfermedad de membrana hialina o que haya sido intervenido quirúrgicamente en el primer mes de vida y todo recién nacido superviviente de una enfermedad neonatal grave. Estos criterios difieren de los previos en la primera premisa, antes se exploraban todos los prematuros de peso inferior de 1.501 g o de edad gestacional inferior a 34 semanas.

En relación al momento de realizar la primera exploración de fondo de ojo en nuestra casuística, ningún caso de retinopatía del prematuro umbral se presentó antes de las 33 semanas posmenstrual y tampoco antes de la sexta semana de vida posnatal. A pesar de ello, parece prudente no retrasar la primera exploración más allá de la cuarta o quinta semanas de vida. Actualmente, se realiza la primera exploración a las 4 semanas de vida si la edad gestacional fue mayor o igual a 28 semanas y a las 5 semanas de vida si fue inferior a 28 semanas. El Royal College of Ophthalmologists British Association of Perinatal Medicine recomienda la primera exploración entre la sexta y séptima semana de vida²¹, y la American Academy of Pediatrics, la American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus y la American Academy of Ophthalmology indican el primer examen de fondo de ojo entre la cuarta y sexta semana de vida o a la 31-34 semanas posmenstrual²². No debemos olvidar que los niños más inmaduros desarrollan antes retinopatía que los niños más maduros y que no puede realizarse el primer control más tarde de la sexta o séptima semana porque quedarían sin diagnóstico pacientes con retinopatía tipo *rush*, que se caracteriza por ser una retinopatía fulminante que se localiza en la zona 1 y que rápidamente progresa hacia el desprendimiento de retina²³.

En cuanto a los factores de riesgo, en el análisis univariante se ha encontrado asociación con menor peso, menor edad gestacional, sexo masculino, administración de surfactante y administración de oxígeno durante más de 15 días. La retinopatía del prematuro grave se ha asociado también a hemorragia intraventricular, síndrome de distrés respiratorio grave, enterocolitis y anemia, todas ellas enfermedades en las que puede estar implicada la lesión por estrés oxidativo²⁴. La hemorragia intraventricular y el distrés respiratorio son las asociaciones más constantes en la bibliografía¹.

La etiología de la retinopatía del prematuro es todavía desconocida, y se cree que es de origen multifactorial, siendo la inmadurez el factor de riesgo más importante en todos los estudios, al igual que en el nuestro (los prematuros de menos de 29 semanas representan el 91,7% y los de menos de 1.000 g el 75% de la población con retinopatía del prematuro grave). De hecho, en nuestro estudio en el análisis multivariante la edad gestacional fue la única variable junto al sexo que mantuvo la significación estadística reforzando la importancia de la inmadurez.

En relación a la influencia del oxígeno, éste parece mantener una relación paradójica con el desarrollo de la retinopatía del prematuro. Se ha implicado como factor de riesgo desde los primeros trabajos y su manejo inadecuado fue el que provocó las epidemias en 1940 y 1950²⁵. A pesar de la optimización del uso del oxígeno, la retinopatía persiste, no habiéndose establecido aún una relación entre la exposición, duración y concentración de oxígeno con la aparición de la retinopatía. Más allá del período neonatal inmediato, el efecto antiangiogénico de la oxigenoterapia ha sido propuesto como uno de los tratamientos preventivos de la evolución de la retinopatía del prematuro. Aunque el estudio STOP-ROP²⁶ presentó resultados controvertidos respecto al uso de la oxigenoterapia para prevenir el paso de retinopatía preumbral a umbral, existen numerosos argumentos experimentales que avalarían su uso²⁷. En nuestra serie, la utilización prolongada de oxígeno no se asoció a retinopatía cuando se incluyó en el análisis multivariante.

Respecto al sexo, a pesar que en nuestro estudio el sexo masculino predispone al desarrollo de una retinopatía grave, en la mayoría de la bibliografía no se encuentra correlación entre sexo y estadio de la retinopatía^{1,14,15}.

Los criterios de cribado deben ser revisados de forma periódica, acomodándose a los cambios que sucedan en la epidemiología de la enfermedad o en los posibles tratamientos preventivos que se pueden desarrollar.

Hay que recordar que el control oftalmológico de estos pacientes no se debe limitar al diagnóstico y seguimiento de la retinopatía hasta que regrese o hasta que se indique tratamiento con láser. Debemos controlar a estos niños durante los primeros años de vida por la mayor incidencia de defectos de refracción y estrabismo^{28,29}.

Agradecimientos

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Sant Joan de Déu por realizar el tratamiento con láser de diodo de las retinopatías del prematuro en estadio umbral.

Al Dr. Antonio Moreno de la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron por su colaboración en el análisis estadístico de los datos.

Al Dr. Juan José Gil-Gibernau de la Unidad de Oftalmología Pediátrica y al Dr. Salvador Salcedo del Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron por la revisión científica del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity –a population- based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:204-7.
- Olea JL, Corretger FJ, Salvat M, Frau E, Galiana C, Fiol M. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro. *An Esp Pediatr* 1997;47:172-6.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.
- Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, Weindling AM, Clark DI. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: Cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1254-9.
- Fleck BW. Therapy for retinopathy of prematurity. *Lancet* 1999;353:166-7.
- DeJonge MH, Ferrone PJ, Trese MT. Diodo laser ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:365-7.
- Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-4.
- The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity: The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-12.
- Lim J, Fong DS, Dang Y. Decreased prevalence of retinopathy of prematurity in an inner-city hospital. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:12-6.
- Termote J, Schalijs-Delfos NE, Brouwers HAA, Donders ART, Cats BP. New developments in neonatology: Less severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:142-8.
- Bossi E, Koerner F. Retinopathy of prematurity. *Intensive Care Med* 1995;21:241-6.
- Pallás CR, Tejada P, Medina MC, Martín MJ, Orbea C, Barrios MC. Retinopatía del prematuro: nuestra experiencia. *An Esp Pediatr* 1995;42:52-6.
- Holmstrom G, El Azazi M, Jacobson L, Lennerstrand G. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993;77:417-23.
- Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
- Párraga M^aJ, Sánchez R, Barreiro JC, Canete R, Fernández F, Zapatero M, et al. Retinopatía del prematuro. Resultados tras un año de seguimiento. *An Esp Pediatr* 1996;44:482-4.
- Ng YK, Shaw DE, Fielder AR, Levene MI. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* 1988;26:1235-8.
- Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000;118:645-9.
- De la Cruz Bértolo FJ, Pallás Alonso CR, Tejada Palacios P. Cribado para la retinopatía de la prematuridad: ni son todos los que están, ni están todos los que son. *An Esp Pediatr* 1999;50: 156-60.
- Lee SK, Normand C, McMillan D, Ohlsson A, Vincer M, Lyons C. Evidence for changing guidelines for routine screening for retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:387-95.
- The Royal College of Ophthalmologists British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of prematurity: Guidelines for screening and treatment. London, England: Royal College of Ophthalmologists British Association of Perinatal Medicine, 1995.
- American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1997;104:888-9.
- Nissenkorn I, Kremer I, Gilad E. "Rush" type retinopathy of prematurity, report of three cases. *Br J Ophthalmol* 1987;71: 559-62.
- Saugstad OD. Oxygen radical disease in neonatology. *Semin Neonatol* 1998;3:229-38.
- Kinsey VE, Jacobs JT, Hemphill FM. Retrolental fibroplasia: Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956;56:481-547.
- The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.
- Gu X, Samuel S, El-Shabrawey M, Caldwell RB, Bartoli M, Marcus DM, et al. Effects of sustained hyperoxia on revascularization in experimental retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:496-502.
- Holmstrom G, El Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological long term follow up of preterm infants: A population based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1265-71.
- Ricci B. Refractive errors and ocular motility disorders in preterm babies with and without retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica* 1999;213:295-9.