

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento

J.R. Castro Conde^{a,*}, I. Echániz Urcelay^b, F. Botet Mussons^c, C.R. Pallás Alonso^d, E. Narbona^e, M. Sánchez Luna^f y Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología

^aHospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Tenerife

^bUnidad Neonatal, Hospital de Basurto, Bilbao

^cHospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona

^dHospital 12 de Octubre, Madrid

^eHospital Universitario San Cecilio de Granada, Granada

^fHospital Universitario Materno-Infantil Gregorio Marañón, Madrid

Recibido el 30 de marzo de 2009; aceptado el 13 de julio de 2009

Disponible en Internet el 6 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Retinopatía de la prematuridad;
Recomendaciones;
Prevención;
Cribado;
Tratamiento

Resumen

En todos los hospitales españoles se realiza el cribado para la retinopatía de la prematuridad (ROP), pero existe poca concordancia en los criterios utilizados para el cribado y en otros aspectos relacionados con su práctica. Nuestro objetivo es publicar las recomendaciones de prevención, cribado, tratamiento y seguimiento de la ROP en España. Nosotros revisamos las estrategias preventivas y las recomendaciones para el cribado, la exploración y el tratamiento de la ROP así como la organización de los servicios para llevarla a cabo. Se tuvo en cuenta la bibliografía más reciente sobre la base de la evidencia científica, y se tomaron como referencia las guías publicadas por la Academia Americana de Pediatría en el año 2006 y las recomendaciones editadas por el Royal College of Ophthalmologists (Reino Unido) en el año 2007. Las estrategias preventivas recomendadas se basan en una buena práctica neonatal. Los estándares en cuanto al cribado se establecen mediante el peso al nacer (≤ 1.500 g), la edad gestacional (≤ 32 semanas) y el curso clínico neonatal inestable. La oftalmoscopia indirecta es la técnica estándar para la exploración y la laserterapia es el tratamiento de elección.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcastro@ull.es (J.R. Castro Conde).

KEYWORDS

Retinopathy of prematurity;
Guidelines;
Prevention strategies;
Screening;
Treatment.

Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines**Abstract**

ROP screening is carried out at all the Spanish hospitals, but there is little agreement on the criteria used for its screening and other aspects related to its practice. Our aim is to report on recommendations for prevention, screening, treatment and follow-up of the retinopathy of prematurity in Spain. Prevention strategies and recommendations for screening, exploration and treatment of ROP, as well as of the organisation of the services to carry out it are reviewed. The most recent bibliography on the basis of the scientific evidence is considered, taking as reference, the guidelines published by the American Academy of Pediatrics (AAP) in 2006 and the recommendations updated in 2007 in the United Kingdom. The recommended prevention strategies are based on the best neonatal practice. The standards, as far as the screening is concerned, are established by birth weight ($\leq 1,500$ g), gestational age (≤ 32 weeks) and unstable neonatal clinical course. Indirect ophthalmoscopy is the standard technique for exploration and laser therapy the treatment of choice.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La incidencia de la retinopatía de la prematuridad (ROP) ha disminuido con la mejora de los cuidados neonatales, pero se mantienen diferencias geográficas relacionadas con el desarrollo de la práctica neonatal. Sin embargo, incluso en países con óptimos cuidados neonatales resulta difícil separar las causas de ROP intrínsecas de la prematuridad de las causas iatrogénicas, tales como la oxigenoterapia.

En la clasificación de la ROP de 1984¹ y en el Ensayo Multicéntrico de la Crioterapia para la ROP (CRYO-ROP)² se demostró la eficacia de la crioterapia (crioablación de la retina periférica inmadura sin vascularizar) y se redujeron los resultados desfavorables. Tras 10 años de seguimiento el estudio confirmó estos beneficios: disminución de los resultados estructurales desfavorables (el 48 versus el 27%) y disminución de los resultados visuales desfavorables (el 62 versus el 44%)³. A partir de este ensayo el cribado de la ROP se hizo necesario y como consecuencia ha mejorado el pronóstico visual de esta enfermedad.

El CRYO-ROP definió la enfermedad umbral como aquel estado en que se requiere tratamiento. Posteriormente, el Grupo Colaborativo para el Tratamiento Precoz de la ROP (ETROP)⁴ demostró mayor beneficio con el tratamiento precoz de la enfermedad preumbral de alto riesgo o la enfermedad tipo 1. Este hecho, junto con el aumento de supervivencia en los recién nacidos (RN) más inmaduros, incrementó la importancia del cribado ocular.

Diversos países elaboraron guías de actuación en función del peso y la edad gestacional (EG), y éstas se modifican en función de la población y los sucesivos estudios sobre la incidencia de ROP. Se ha resaltado la importancia de los criterios basados en la población por la variedad en la incidencia de la enfermedad en los países desarrollados en comparación con los países en vías de desarrollo⁵. En los últimos, la incidencia es mucho más alta con una mayor prevalencia en RN prematuros de más peso y de más edad⁶. La incidencia en nuestro país durante la década pasada y los

inicios de la presente^{7,8} era similar a la de otros países desarrollados de la Comunidad Europea y EE. UU.⁹⁻¹⁴. A pesar de la mejoría en las tasas de supervivencia de los grandes prematuros y de extremado bajo peso al nacimiento, en España no tenemos datos más recientes, y aun menos en lo que se refiere a la repercusión sobre la incidencia de la ROP de las nuevas políticas recomendadas de oxigenoterapia. Es de suponer, al igual que ha sucedido en EE. UU., que los cambios en la monitorización de la saturación de O₂ (SatO₂) y en la suplementación de O₂ hayan disminuido significativamente la incidencia y la gravedad de la ROP^{15,16}. Durante este período de tiempo, puntualmente en otros países desarrollados, como Australia y Dinamarca, se ha encontrado una incidencia notablemente aumentada de ROP grave, incluso hasta el doble de la incidencia de la pasada década^{17,18}, sin que este incremento pueda explicarse plenamente mediante las tasas de supervivencia ni mediante cambios en los factores de riesgo investigados.

La Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Oftalmología y la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo en el año 2006 publicaron las recomendaciones para los exámenes de cribado de la ROP¹⁴. También en el año 2007 se editaron las recomendaciones actualizadas para la ROP en el Reino Unido¹⁹. Ambas guías se elaboraron después de una extensa revisión de la literatura médica que indicaba que en el marco establecido anteriormente, peso al nacer o EG por debajo de unos valores previos, algunos niños con ROP amenazante para la visión no se examinaron. Si bien en España, con los pocos datos que tenemos, no parece existir retinopatía grave a partir de las 30 semanas de EG⁸, en otros países se ha descrito la enfermedad en estadio 3 en lactantes hasta la EG de 32 semanas y peso de nacimiento hasta 1.874 g²⁰.

En España no existen recomendaciones establecidas por parte de la Asociación Española de Pediatría ni por parte de la Sociedad Española de Neonatología (SEN), y aunque en todos los centros hospitalarios se realiza el cribado para la

Tabla 1 Principales factores de riesgo asociados con la retinopatía de la prematuridad

Factores de riesgo	Circunstancias clínicas	Mecanismo
Oxígeno	Oxigenoterapia incontrolada, transfusiones de hematíes y eritropoyetina	Hiperoxia que degrada el HIF-1. Hematíes adultos ricos en HbA y 2-3 DPG
Antioxidantes	Bilirrubina y vitamina E	Prevención de formación y eliminación de radicales libres
Crecimiento	Sepsis, enterocolitis necrosante y broncodisplasia pulmonar	Disminución de síntesis IGF-1 (VEGF necesita IGF-1)
Otros	Agente tensioactivo precoz, hipercarbia, corticoides prenatales, esteroides posnatales, parto vaginal, nutrición parenteral larga, y susceptibilidad genética	Prevención de broncodisplasia, corticoides prenatales protectores y posnatales favorecedores de la ROP. La nutrición parenteral está asociada con sepsis, broncodisplasia y enterocolitis necrosante. Mutaciones del gen de Norrie asociadas a la ROP

HbA: hemoglobina A; HIF-1: factor inductible de hipoxia; 2-3 DPG: 2-3 Difosfoglicerato; IGF-1: Factor 1 de Crecimiento insulín-like; ROP: retinopatía de la prematuridad; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

ROP, existe poco acuerdo en las indicaciones utilizadas para el cribado y en otros aspectos relacionados con la práctica y tratamiento en general de la ROP. De ahí que en el 90% de las unidades neonatales en nuestro país se piensa que deberían unificarse los criterios para la prevención, el cribado y el tratamiento de la ROP²¹.

Por otro lado, quedan algunas lagunas aún sin solución clara. Una de ellas sería la de los centros pequeños o las unidades periféricas sin oftalmólogos ni especialistas disponibles con experiencia en la ROP. Para ello, se ha propuesto la toma de imágenes de alta calidad por RetCam por personal entrenado y el uso de la telemedicina para que un lector experimentado las lea remotamente^{22,23}.

El objetivo del presente trabajo es publicar las recomendaciones de prevención, cribado, tratamiento y seguimiento de la ROP en España. Si bien no disponemos de datos recientes sobre la incidencia de la ROP en nuestro país, datos, por otro lado, difícilmente obtenibles dada la disparidad de criterios utilizados para su abordaje en las diferentes unidades neonatales españolas, sí nos parece “útil” indicar unas recomendaciones comunes aplicables a todas las unidades neonatales españolas. Las recomendaciones que proponemos, como país desarrollado, tendrían como base las ya publicadas en EE. UU. y Reino Unido. Estas recomendaciones podrían ser el punto de partida de unificación de criterios, modificables en función de la población de prematuros supervivientes y de la incidencia de la ROP.

Estrategias preventivas

El tratamiento ablativo de la retina para la ROP amenazante para la vista ha reducido drásticamente la incidencia de ceguera debida a la ROP. La crioterapia, la laserterapia y más recientemente los agentes antifactor de crecimiento endotelial vascular están disponibles para “desconectar” la angiogénesis durante el período crítico de la patogénesis de la ROP. Sin embargo, estas técnicas son invasivas y ninguna es universalmente efectiva. La prevención de la ROP

amenazante para la vista persiste como un importante reto de las unidades neonatales.

Las siguientes estrategias ayudan en la reducción de la incidencia y la gravedad de esta enfermedad. Para las recomendaciones preventivas y terapéuticas, en la [tabla 1](#) se reflejan los principales factores de riesgo²⁴⁻³⁸ y en la [tabla 2](#) se exponen las clases y los niveles de evidencia que utilizamos para elaborar estos estándares de la ROP.

Oxigenoterapia juiciosa

El O₂ debería administrarse en la cantidad que sea absolutamente necesaria. Si bien no existen informes publicados de ensayos de casos y controles, existen varios trabajos de un amplio número de series de casos en los que cuando la oxigenoterapia se controló cuidadosamente desde el momento del parto, se redujo significativamente la incidencia de la ROP³⁹⁻⁴⁷.

Las recomendaciones serían (clase I, recomendación B):

1. Iniciar la monitorización de la SatO₂ desde el momento del parto, durante el transporte intrahospitalario y en los procedimientos fuera de la unidad neonatal. El objetivo es reducir el uso y la administración innecesarios de O₂, reducir al mínimo los cambios bruscos en la concentración de oxígeno inspirado (FiO₂), evitar grandes oscilaciones en la SatO₂ y evitar períodos de SatO₂ superiores al 93 y al 95%.
2. En la reanimación, la FiO₂ debe individualizarse orientativamente con un valor inicial de entre 0,3 y 0,4. Durante la reanimación es viable ajustar la FiO₂ para lograr un incremento gradual en la SatO₂ en los primeros 10 min de vida. Unas metas razonables serían un porcentaje de SatO₂ aproximadamente del 70% a los 3 min y del 80% a los 5 min de vida, y remedar los valores alcanzados de niños con buena transición. Si el porcentaje de la SatO₂ en un niño es inferior y no se incrementa en pocos minutos, el equipo de reanimación debería considerar incrementar la concentración de O₂.

Tabla 2 Definición de clases y niveles de evidencia utilizados por la Comisión de Estándares de la retinopatía de la prematuridad

Clase I	Condiciones por las que hay evidencia o acuerdo general en que el procedimiento o el tratamiento es útil y efectivo.
Clase II	Condiciones por las que hay evidencia antagónica o divergencia de opinión acerca de la utilidad/efectividad de un procedimiento o un tratamiento.
Clase IIa	El peso de la evidencia o la opinión es a favor del procedimiento o el tratamiento.
Clase IIb	La utilidad/efectividad está menos bien establecida por evidencia u opinión.
Clase III	Condiciones por las que hay evidencia o acuerdo general que el procedimiento o el tratamiento no es útil/efectivo, y en algunos casos puede ser lesivo.
<i>Recomendaciones terapéuticas</i>	
Nivel de evidencia A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados
Nivel de evidencia B	Datos derivados de un único ensayo clínico aleatorizado o varios estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Opinión consensuada de expertos
<i>Recomendaciones diagnósticas</i>	
Nivel de evidencia A	Datos derivados de múltiples estudios de cohortes prospectivos mediante el uso de una referencia estándar aplicada por un evaluador ciego
Nivel de evidencia B	Datos derivados de un único estudio de grado A, ≥ un estudio de casos y controles o estudios que usen referencia estándar aplicadas por un observador no ciego.
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos

- En la unidad neonatal, los valores recomendados y aceptables en la SatO₂ serían del 85 al 95% para los mayores de 32 semanas de gestación y del 85 al 93% para los menores de 32 semanas de gestación. Aunque siempre habrá que adaptar los límites del 83 al 93% de la saturación a la discreción de los neonatólogos que asisten a los RN más pequeños y de más alto riesgo.
- Las alarmas no deberían apagarse ni cambiarse tras incrementar la FiO₂. Cuando la FiO₂ necesite ajustarse, es necesario evaluar al niño y al monitor. El destete de la FiO₂ debe hacerse cuando la SatO₂ esté en el nivel superior del rango deseado. Este destete es deseable efectuarlo tan rápidamente como sea necesario, pero con descensos en la FiO₂ no superiores al 2–5%. Cuando haya necesidad de incrementar la FiO₂, la persona que lo hace debe permanecer a la cabecera hasta que se evalúe adecuadamente al niño, la SatO₂ esté en los rangos establecidos y no se necesiten posteriores incrementos de la FiO₂. Si para mantener la SatO₂ en el rango deseable es necesario un incremento de FiO₂ mayor del 5%, es necesario que el neonatólogo evalúe al niño. Esta misma política también debe mantenerse en situaciones de desaturaciones espontáneas y apneas.

Hipercapnia permisiva

Se han presentado evidencias de que la exposición prolongada a CO₂ deteriora el desarrollo de la vascularización retiniana a través de una elevación de la óxido nítrico sintasa endotelial que induciría a un estrés nítrico. Este efecto de la hipercapnia es independiente de la hiperemia³⁰. No obstante, en un estudio retrospectivo de casos y controles en RN pretérmino ni la PaCO₂, ni la duración de la hipercapnia o de la hipocapnia se asociaron al desarrollo o la gravedad de la ROP⁴⁸.

Por esto, en aquellos niños que precisen respiración asistida, se podría permitir una PaCO₂ hasta un límite

superior de 50–55 mmHg, siempre que se mantenga un pH por encima de 7,25. Esta hipercapnia permisiva permitiría minimizar los parámetros respiratorios, reducir el volutrauma y con ello la tendencia a la enfermedad pulmonar crónica y la necesidad de oxigenoterapia prolongada (clase IIa, recomendación C).

Uso juicioso de las transfusiones sanguíneas

Las transfusiones de concentrados de hematíes y el tratamiento con eritropoyetina (EPO), fundamentalmente en tratamiento precoz, están asociados de forma significativa con un mayor riesgo de ROP grave^{24,25,39,49}. Por esto, al igual que con la oxigenoterapia y con la hipercapnia, deberíamos seguir la práctica del buen hacer en las unidades neonatales, e indicar transfusiones de concentrados de hematíes sólo cuando el hematocrito cae por debajo de los siguientes rangos: 1) inferior al 40% en niños con respiración asistida; 2) inferior al 35% en niños con enfermedades cardiopulmonares pero que no precisan respiración asistida; 3) inferior al 30% en neonatos enfermos sin manifestaciones cardiopulmonares; 4) inferior al 25% en neonatos con anemia sintomática, y 5) inferior al 20% en anemia asintomática (clase I, recomendación C).

Suplementación con vitamina E

La suplementación con vitamina E se ha asociado con un riesgo reducido de ROP grave en algunos estudios^{50,51} y el metaanálisis ha indicado que esta estrategia es útil⁵². Todos los neonatos en situación de riesgo de desarrollar ROP (inferior a 1.500 g al nacer e inferior a 32 semanas de EG) deben recibir un suplemento diario de 5 mg o 5U de vitamina E en forma de alfatocoferol, que deberá prolongarse durante 6 meses. En caso de monitorizar los niveles

séricos, éstos deberán permanecer inferiores a 3,5 mg/dl (clase I, recomendación B).

Corticoides prenatales

Existen evidencias de que los glucocorticoides administrados prenatalmente son protectores frente al desarrollo de la ROP³¹. También existen evidencias de que el uso de betametasona es más protector y, por tanto, más recomendable que el uso de dexametasona³². También la evidencia ha demostrado la efectividad del uso de los esteroides prenatales en la prevención de la hemorragia intraventricular y de la enfermedad de la membrana hialina, 2 factores de riesgo también asociados con la ROP⁵³. Aunque existen preocupaciones, ya que los corticoides posnatales se asocian con la ROP^{32,54}, no hay estudios que demuestren este efecto con los corticoides prenatales. Por tanto, se recomienda su administración a todas las madres con parto prematuro entre las 24–34 semanas de gestación. El esteroide prenatal recomendado es la betametasona en 2 dosis de 12 mg por vía i.m., separadas por 24h (clase I, recomendación B).

Programa de cribado y tratamiento

El *objetivo* de un programa de cribado es detectar, dentro del gran número de pretérminos que tienen riesgo de ROP, aquellos pocos niños que van a requerir tratamiento de su ROP. También debería contemplar el seguimiento del paciente para detectar las posibles secuelas^{14,19,55,56}.

La existencia de un programa de cribado en una unidad neonatal disminuye la incidencia y la gravedad de esta enfermedad, ya que aumenta la sensibilización del personal implicado (médicos, enfermeras, etc.) y se minimizan los factores clínicos de riesgo relacionados con la ROP.

Para asegurar la calidad del programa se han establecido las siguientes *recomendaciones*^{19,57}:

- información oral y escrita a los padres antes de la primera exploración;

- las guías de cribado y tratamiento deberían constar en protocolos escritos;
- un neonatólogo y un oftalmólogo deberían revisar y analizar periódicamente los criterios de cribado y tratamiento;
- existencia de un sistema de evaluación de cumplimiento del cribado;
- y existencia de un plan de traslado, alta y seguimiento de los pacientes.

El oftalmólogo registrará los hallazgos sobre un esquema mediante la utilización de la clasificación del estudio del International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)⁵⁸. Estas notas y dibujos son fuente frecuente de controversia, por lo que la norma podría ser la fotografía digital (Photo-Rop Study)^{22,23,59,60}.

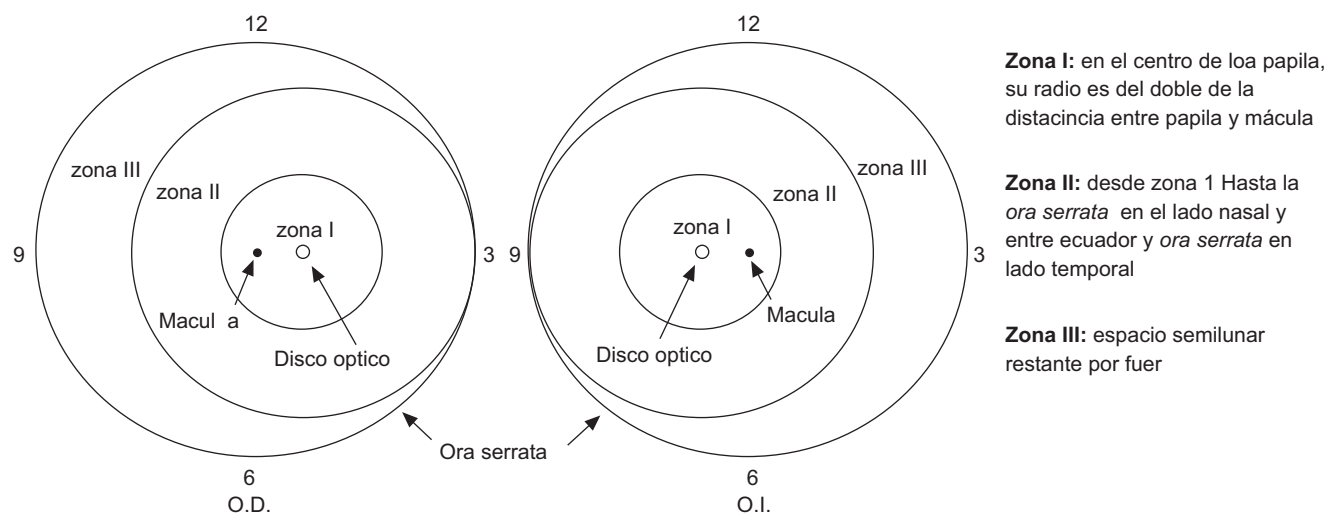
Esta clasificación internacional identifica los resultados por extensiones horarias y zonas⁵⁸ (fig. 1).

Indicaciones

Los criterios de cribado más utilizados son el peso al nacimiento y la EG, aunque algunas guías incluyen el uso de O₂ suplementario, el retraso del crecimiento intrauterino, las transfusiones sanguíneas y la sepsis. Las indicaciones más consensuadas^{14,19,59,61,62} son las siguientes (recomendación B):

- RN con peso al nacimiento ≤ 1.500 g o EG ≤ 32 semanas. La primera exploración se realizaría antes del alta hospitalaria.
- El neonatólogo valorará individualmente a los RN mayores de 32 semanas con un peso al nacimiento entre 1.500–2.000 g y un curso clínico inestable (soporte cardiorrespiratorio o alto riesgo).

Existe la posibilidad, como reflejan otras guías, de rebajar la EG y el peso, pero tras la revisión de la literatura médica parece razonable seguir manteniendo los siguientes criterios¹⁹.



Zona I: en el centro de la papila, su radio es el doble de la distancia entre papila y mácula

Zona II: desde zona I hasta la *ora serrata* en el lado nasal y entre ecuador y *ora serrata* en lado temporal

Zona III: espacio semilunar restante por fuera

Figura 1 Clasificación internacional por afectación de zonas y extensiones horarias. del International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) (Arch Ophthalmol, 2005)⁵⁸.

Tabla 3 Momento de la primera exploración (Academia Americana de Pediatría, febrero 2006¹⁴ y UK Retinopathy of Prematurity Guideline, diciembre 2007¹⁷)

EG al nacimiento	Edad del examen inicial	
	Posmenstrual	Cronológica
22	30-31	8-9
23	30-31	7-8
24	30-31	6-7
25	30-31	5-6
26	30-31	4-5
27	31-32	4-5
28	31-32	4-5
29	33-34	4-5
30	34-35	4-5
31	35-36	4-5
32	36-37	4-5

EG: edad gestacional.

Momento de la primera exploración

El inicio de la ROP grave se correlaciona mejor con la edad posmenstrual (EG al nacimiento+edad cronológica) que con la edad posnatal. La primera exploración se realizaría a la 4.º o 5.º semana de edad cronológica, pero nunca antes de la semana 30 posmenstrual (*recomendación B*). En la [tabla 3](#) se muestran los períodos indicados para el primer examen.

Procedimiento

Además de información oral, deberíamos intentar dar información escrita sobre el proceso del cribado antes de la primera exploración.

- Dilatación pupilar: se administrará colirio de *ciclopentolato al 0,5%* y de *fenilefrina al 2,5%*, una gota cada 30 min; es necesario repetir 2-3 dosis. Tras cada instilación se realizará una compresión con gasa en el borde interno del ojo para evitar el paso a través del conducto lacrimal. Algunos RN con iris oscuro podrían necesitar más tiempo para dilatar sus pupilas. Es importante tener en cuenta los efectos secundarios de estos colirios (apneas, bradicardias, hipotensión, etc.) debido a su absorción sistémica^{19,63,64}.
- Analgesia: intentar asegurar el bienestar del RN durante la realización de la exploración. Se recomiendan las siguientes medidas (*recomendación B*):
 - anidamiento y contención;
 - paracetamol*: una dosis de 15 mg/kg por vía oral, 30 min antes de la exploración;
 - sacarosa*: solución oral al 24%: inferior a 1 kg-0,5 ml (0,12 g); 1-1,5 kg-1 ml (0,25 g); 1,5-2 kg-1,5 ml (0,36 g); superior a 2 kg-2 ml (0,48 g) administrada 2 min antes de la exploración, se añade la succión de un chupete o una tetina⁶⁵;
 - colirio anestésico de oxibuprocaina* (prescaina al 0,2%): una gota antes de iniciar la exploración;

- lubricación de la córnea con suero salino fisiológico*^{19,64,65},
 - y *mantener medidas de bienestar en las 8-12 h* siguientes a la exploración, y evitar estímulos visuales (luz) con un protector de incubadora.
- Exploración: en la medida de lo posible se realizará por un oftalmólogo experimentado en la sala de hospitalización tras amplia dilatación pupilar y el uso de espéculo e indector escleral neonatal desechable por medio de un oftalmoscopio binocular indirecto y una lente convergente esférica. Se debería visualizar toda la retina.
 - Registro de la exploración: el oftalmólogo debería realizar las siguientes anotaciones en cada exploración:
 - filiación y fecha de nacimiento;
 - EG (semanas) y peso al nacer (g);
 - fecha del examen y edad en semanas;
 - diagnóstico (si tiene ROP o no),
 - y zona, estadio, extensión, sectores horarios y si existe enfermedad plus.

Los estadios y las definiciones de la ROP están presentados en la [figura 2](#).

Intervalo entre controles

El oftalmólogo indicará la fecha del próximo examen y quedará registrado este dato en la historia clínica. El control siguiente se realizará en:

- Una semana o menos:
 - estadio uno o 2 de ROP en zona I;
 - estadio 3 de ROP en cualquier zona II,
 - y cualquier enfermedad plus o preplus.
- Una a 2 semanas:
 - vascularización inmadura en zona I (no ROP);
 - estadio 2 de ROP en zona II,
 - y regresión ROP en zona I
- Dos semanas:
 - estadio uno de ROP en zona II,
 - y regresión de ROP en zona II.
- Dos a 3 semanas:
 - vascularización inmadura en zona II (no ROP);
 - estadio 2 o 3 de ROP en zona III,
 - y regresión de ROP en zona III¹⁴.

Finalización de los controles

Los controles de fondo del ojo podrán finalizarse cuando se confirme alguno de los siguientes hechos:

- edad posmenstrual de 45 semanas y ausencia de enfermedad preumbral;
- vascularización en zona III si previamente no ha existido ROP y si la EG posmenstrual es superior a 36 semanas,
- y regresión de ROP con seguridad de no reactivación que se define cuando al menos en 2 exámenes sucesivos exista lo siguiente (*recomendación C*):
 - pérdida de aumento de gravedad;
 - resolución parcial que progresa a resolución completa;
 - cambio de color en la cresta monticular de salmón a rosa;

Estadio 1: línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular. Histológicamente: shunts arterio-venosos

Estadio 2: Cresta monticular: línea de demarcación del estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina

Estadio 3: crecimiento de tejido vascular (neovasos) hacia el espacio vítreo.

Estadio 4: Desprendimiento de retina parcial:

- 4A: mácula aplicada
- 4B mácula desprendida

Estadio 5: Desprendimiento total de la retina

POLO Posterior

Pre-plus Moderada tortuosidad, mínima dilatación en ≤ 1 cuadrante retiniano

Enfermedad plus: 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

Retinopatía umbral: existencia de cinco sectores horarios continuos u ocho acumulativos con un estadio 3 plus en la zona I ó II

Retinopatía agresiva: de localización posterior y progreso rápido hasta un estadio 5. La localización más frecuente es en la zona I, menos en la zona II. Importante dilatación y tortuosidad en los cuatro cuadrantes que progresan y prominencia de enfermedad plus. Puede existir hemorragia entre la zona vascularizada y no vascularizada

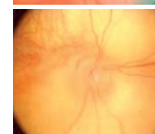
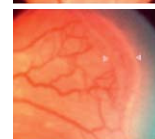
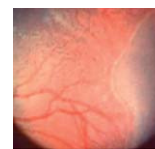


Figura 2 Estadios y definiciones de las diferentes situaciones clínicas de la retinopatía de la prematuridad.

- trasgresión de los vasos a través de la línea de demarcación;
- e inicio del proceso de reemplazar las lesiones activas de ROP por el tejido cicatricial⁶⁴.

El oftalmólogo debe controlar a los RN que han presentado una ROP estadio III o que han recibido tratamiento durante un período mínimo de 5 años.

Tratamiento

El propósito del tratamiento de la ROP es evitar el desprendimiento de la retina y la ceguera. El estudio ETROP demostró que los resultados son mejores cuanto antes iniciemos el tratamiento, que se debe realizar antes de las 48 h si la ROP es agresiva. En el resto de los pacientes convendría realizar la intervención dentro de las 72 h tras el diagnóstico (clase I, recomendación B).

Los criterios de inicio de tratamiento de la ROP son:

- cualquier estadio de ROP con enfermedad plus en zona I;
- estadio 3 sin enfermedad plus en zona I;
- y estadio 2 o 3 con enfermedad plus en zona II^{14,19,64}.

El tratamiento de la ROP consiste en una ablación de la retina periférica avascular realizada mediante 2 técnicas:

- Crioterapia: se realiza una quemadura en la retina mediante frío aplicado a través de la esclera. No debería de utilizarse en la actualidad y debería reservarse para casos urgentes de ROP agresivas que requieran tratamientos urgentes y no se disponga de láser diodo transpupilar^{2,3}.
- Laserterapia: fotocoagulación en la retina a través de la aplicación de un láser diodo. Es el procedimiento de elección, ya que es menos invasivo y traumático y

provoca menos malestar en el RN^{19,62} (clase I, recomendación B).

○ y el tratamiento se repetirá entre 10–14 días en caso de fracaso en la regresión de la ROP.

Protocolo de tratamiento^{19,62,64}

Existen múltiples opciones para realizar el tratamiento, pero deberíamos tener en cuenta algunos apartados:

- **Consentimiento informado** que se obtendrá por el oftalmólogo.
- **Preparación ambiental:** se realizará en la misma Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) o quirófano con las protecciones habituales para la utilización de láser (control de entrada, gafas protectoras, etc.).
- **Preparación:**
 - dieta enteral 4 h antes de intervención y fluidoterapia IV;
 - monitorización cardiorrespiratoria, se valora la necesidad de soporte respiratorio individualmente;
 - sedación y analgesia;
 - e instilación de *colirio anestésico de oxibuprocaina* (prescaína al 0,2%), una gota.
- **Postoperatorio:**
 - mantener la vía intravenosa y reiniciar la alimentación cuando el paciente esté despierto;
 - proteger al RN de la luz al menos durante 8 h con un protector sobre la incubadora;
 - vigilar edema y hemorragia ocular e instilar un colirio antibiótico⁵⁵;
 - el primer examen tras la intervención se practicará a los 5–7 días y se harán controles semanales para valorar la actividad y la regresión;

Organización de servicios

Se deberían realizar importantes esfuerzos para tener las guías escritas en relación con el cribado y el tratamiento de la ROP.

Habría que registrar todas las exploraciones para poder realizar una revisión o bien para informarlas en un posible traslado.

En caso de traslado del paciente, sería necesario tener establecido un plan para dar a conocer si hemos iniciado el cribado y asegurarnos de que los neonatólogos que reciben al niño tengan información escrita detallada y sean conscientes del seguimiento de los pacientes.

Al alta, se debería establecer un protocolo de seguimiento y de controles por parte del neonatólogo y el oftalmólogo.

Por último, deberá estar previamente estipulado por parte de los servicios de oftalmología y neonatología las medidas por tomar para el correcto examen y el seguimiento de los pacientes ingresados en aquellas situaciones en las que el/los oftalmólogo/s experimentado/s no estuviesen presentes (unidades periféricas pequeñas, incapacidad laboral transitoria, vacaciones, etc.). Preferentemente, se debería recurrir a la contratación temporal de otro profesional con experiencia, pero ello muy raramente es posible. En caso contrario, se podría recurrir al entrenamiento de neonatólogos y enfermeras para la toma de imágenes (RetCam 120, Masie Research Laboratory Inc.) y enviarlas por Telemedicina a un lector experto. Si bien la evidencia no es suficiente para recomendar su uso de forma habitual, ya que la detección de

Tabla 4 Conclusiones de la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología sobre la prevención de la retinopatía de la prematuridad

<p>Se debería disponer de guías escritas con criterios uniformes para todas las unidades</p> <p>Los principales factores de riesgo asociados a la ROP son la prematuridad y el bajo peso al nacimiento</p> <p>Las principales medidas preventivas serían la buena práctica en la asistencia neonatal con uso juicioso de la oxigenoterapia, la asistencia respiratoria y las transfusiones sanguíneas</p> <p>Como medidas preventivas específicas se recomienda monitorización de la saturación transcutánea de O₂ y el uso de concentraciones de oxígeno (FiO₂) entre el 30–40% de forma inicial durante la reanimación de los RN pretérmino ≤ 32 semanas de EG, con límites de la alarma para SatO₂ entre el 85–93% en la unidad neonatal</p> <p>Como tratamiento farmacológico específico preventivo se recomienda la suplementación con vitamina E (5 mg o 5 U/día durante 6 meses) y la administración de corticoides prenatales (betametasona i.m. [12 mg/24 h/2 dosis])</p> <p>El objetivo de un programa de cribado es detectar, dentro del gran número de pretérminos que tienen riesgo de ROP, a aquellos pocos niños que van a requerir tratamiento de su ROP</p> <p>El cribado incluiría a todos aquellos RN con peso al nacimiento ≤ 1.500 g o EG ≤ 32 semanas. El neonatólogo valorará individualmente a los RN mayores de 32 semanas con un peso al nacimiento entre 1.500–2.000 g y un curso clínico inestable</p> <p>Dar información oral y escrita a los padres antes de la primera exploración</p> <p>La primera exploración se realizará entre la 4ª y la 5ª semana de edad cronológica, pero nunca antes de la semana 30 posmenstrual</p> <p>Se debería intentar asegurar un bienestar del RN durante las exploraciones</p> <p>El oftalmólogo indicará la fecha del próximo examen y la finalización de éstos en función del estadio clínico y la zona afectada de la retina</p> <p>El propósito del tratamiento de la ROP es evitar el desprendimiento de la retina y la ceguera. Una vez realizada la indicación de tratamiento se recomienda efectuarlo con relativa urgencia (antes de 48–72 h); el método de elección es la laserterapia</p> <p>Los neonatólogos y los oftalmólogos revisarán y actualizarán los criterios de cribado y tratamiento</p>
--

EG: edad gestacional; i.m: intramuscular; RN: recién nacido; ROP: retinopatía de la prematuridad; SatO₂: saturación de oxígeno.

formas periféricas leves de ROP es pobre con la RetCam⁶⁶, tiene una sensibilidad del 100% en la detección de aquellas formas de ROP amenazantes para la visión y ha demostrado gran utilidad en estas situaciones^{67,68}.

Conclusiones

Las conclusiones de la Comisión de Estándares de la SEN sobre la ROP quedan expuestas en la [tabla 4](#).

Bibliografía

1. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1984;74:127–33.
2. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:471–9.
3. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1110–18.
4. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684–1694.
5. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997;350:12–14.
6. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40:208–212.
7. Pallás Alonso CR, Tejadás Palacios P, Medina López MC, Martín Puertos MJ, Orbea Gallardo C, Barrio Andrés MC. Retinopatía del prematuro: nuestra experiencia. *An Esp Pediatr*. 1995;42:52–56.
8. Grunauer N, Iriondo Sanz M, Serra Castanera A, Krauel Vidal J, Jiménez González R. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995–2001. *An Pediatr*. 2003;58:471–7.
9. Blair BM, O'Halloran HS, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidents of retinopathy of prematurity, 1995–1997. *J AAPOS*. 2001;5:118–22.
10. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002;109:12–18.
11. Gaugler C, Beladdale J, Astruc D, Schaeffer D, Donato L, Speeg-Schatz C, et al. Retinopathie du premature: Etude retrospective sur une periode de dix ans au CHU de Strasbourg. *Arch Pediatr*. 2002;9:350–7.
12. Vermont Oxford Network: ELBW Follow-up Report Birth Year 2004 All Centers. Date Created: November 2007. Revised 2-13-2008. Vermont 2004 Follow-up All Centers Summary. pdf. Burlington, Vermont.
13. The Italian ROP Study Group. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1997;156:939–43.
14. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. *Pediatrics*. 2006;117:572–6.
15. Sears JE, Pietz J, Sonnie CH, Dolcini D, Hoppe G. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2009;116:513–18.
16. Hüppi PS. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: The evidence basis for current practice. *Pediatr Res*. 2009;65:375–80.
17. Todd DA, Wright A, Smith J, NICUS Group. Severe retinopathy of prematurity in infants ≤ 30 weeks' gestation in New South Wales and the Australian capital territory from 1992 to 2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F251–4.
18. Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK, Jensen H, Nissen KR, Greisen G, et al. Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996–2005): Is the incidence increasing?. *Pediatrics*. 2008;121:97–105.
19. UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Paediatrics & Child Health & Royal College of Ophthalmologists; London:2007.
20. Hutchinson AK, O'Neil JW, Morgan EN, Cervenak MA, Saunders RA. Retinopathy of prematurity in infants with birth weights greater than 1250 grams. *J AAPOS*. 2003;7:190–4.
21. Moral Pumarega MT, Pallas Alonso CR, De la Cruz Bertolo J, Tejada Palacios P, Caserío Carbonero S. Cribado de la retinopatía de la prematuridad en las unidades neonatales españolas. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:548–56.
22. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, Williams G, Leske DA, Fielden M, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: A pilot study. *Ophthalmology*. 2003;110:2113–17.
23. O'Keefe M, Kirwan C. Screening for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2008;84:89–94.
24. McGregor MI, Bremer DL, Cole C, McCleod RE, Phelps DL, Fellows RR, et al. HOPE-ROP Multicenter Group. High oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. Retinopathy of prematurity outcomes in infants with pretreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation $> 94\%$ in room air. *Pediatrics*. 2002;110:540–4.
25. The STOP-ROP Multicenter Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:295–310.
26. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112:1016–20.
27. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: A historical cohort study. *Pediatrics*. 2008;121:89–96.
28. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL, et al. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res*. 1998;17:608–16.
29. Leske DA, Wu J, Fautsch MP, Karger RA, Berdahl JP, Lanier WL, et al. The role of VEGF and IGF-1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP. *Mol Vis*. 2004;10:43–50.
30. Leduc M, Kermorvant-Duchemin E, Checchin D, Sennlaub F, Sirinyan M, Kooli A, et al. Hypercapnia- and trans-arachidonic acid-induced retinal microvascular degeneration: Implications in the genesis of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2006;30:129–38.
31. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:601–5.
32. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics*. 2006;117:1503–10.

33. Smolkin T, Steinberg M, Sujov P, Mezer E, Tamir A, Makhoul IR. Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: A comparative study. *Acta Paediatr.* 2008;97:322–6.
34. Vanhaesebrouck S, Vanhole C, De Zegher F, Allegaert K. Influence of duration of parenteral nutrition on retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F170.
35. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:289–92.
36. Holmström G, Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: The evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1704–8.
37. Luhmann UF, Lin J, Acar N, Lammel S, Feil S, Grimm C, et al. Role of the Norrie disease pseudoglioma gene in sprouting angiogenesis during development of the retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3372–82.
38. Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL, Koh J, Rappaport EF, Leach RA, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Mol Vis.* 2005;11:501–8.
39. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F106–F110.
40. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants of ≤ 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol.* 2006;26:700–5.
41. VanderVeen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006;10:445–8.
42. Wright KW, Sami D, Thompson L, Ramanathan R, Joseph R, Farzavandi S. A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:78–84.
43. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: A national survey of recent practices. *J Perinatol.* 2004;24:164–8.
44. Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, Te Pas A, O'Donnell CP, Donath SM, et al. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants ≤ 30 weeks gestation with air or 100% oxygen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2009;94:F87–91.
45. Escrig R, Arruzal L, Izquierdo I, Villar G, Saenz P, Gimeno A, et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: A prospective, randomized trial. *Pediatrics.* 2008;121:875–81.
46. Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates using room air or 100% oxygen. *Pediatrics.* 2008;121:1083–9.
47. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants?. *Pediatrics.* 2003;111:339–45.
48. Gellen B, McIntosh N, McColm JR, Fleco BW. Is the partial pressure of carbon dioxide in the blood related to the development of retinopathy of prematurity? *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1044–5.
49. Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Largaia M, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: Results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics.* 2000;105:1066–72.
50. Salle BL, Delvin E, Claris O, Hascoet JM, Levy E. Is it justifiable to administer vitamin A, E and D for 6 months in the premature infants?. *Arch Pediatr.* 2007;14:1408–12.
51. Liu PM, Fang PC, Huang CB, Kou HK, Chung MY, Yang YH, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. *Am J Perinatol.* 2005;22:115–20.
52. Brion LP, Bell EF, Raghuvveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003665.
53. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. Art. No.: CD004454. DOI:10.1002/14651858.CD004454.pub2.
54. Hartnett ME, Martiniuk DJ, Saito Y, Geisen P, Peterson LJ, McColm JR. Triamcinolone reduces neovascularization, capillary density and IGF-1 receptor phosphorylation in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4975–82.
55. Kuschel C, Dai S. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, October 2007. [citado 16 Feb 2009]. Disponible en: URL: <http://adhb.gov.nz/newborn/Guidelines/Developmental/ROP.htm>.
56. González Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V, Mayoral Masana F, Marco Tello A, Rebaje Moisés V. Tratamiento con láser diodo en la retinopatía del prematuro: más de una década de experiencia. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:336–40.
57. Phelps D, Goldsmith JP. Retinopathy of prematurity. Hot Topics in Neonatology. Ross Conference. December 2007 Washington.
58. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:91–9.
59. Darlow BA, Elder MJ, Horwood LJ, Donoghue DA, Henderson-Smart DJ. Does observer bias contribute to variations in the rate of retinopathy of prematurity between centres?. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;36:43–6.
60. Shalij-Delfos NE, Zijlmans BL, Wittebol-Post D, Tan KE, Cats BP. Screening for retinopathy of prematurity: Do former guidelines still apply?. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1996;33:35–8.
61. Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Siebert V. Guidelines for Ophthalmological Screening of Premature in Germany. *Klin Monatsbi Augenheilkd.* 2008;225:123–30.
62. Trese MT, What is the gold standard for ROP screening? *Retina.* 2008; 28(Suppl 3): S1–2. Erratum in: *Retina.* 2009; 29:127.
63. Parraga MJ, Sánchez R, Guzman JM, Zapatero M, Huertas MD, Ruiz MD. Examen de fondo de ojo. De guardia en Neonatología 2ª edición. Ergon: Madrid 2008.
64. Wilkinson AE, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev.* 2008;84:71–4.
65. Grabska J, Walden P, Lerer T, Nelly MD, Hussain N, Donovan T, et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity?. *J Perinatol.* 2005;25:33–5.
66. Kemper AR, Wallace DK, Quinn GE. Systematic review of digital imaging screening strategies for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2008;122:825–30.
67. Fleck BW, McIntosh N. Retinopathy of prematurity: Recent developments. *Neo Reviews.* 2009;10:20–9.
68. Fielder AR. Systematic review of digital imaging screening strategies for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2009;123:e360–e361.