

Evolución de los pacientes con retinopatía del prematuro en estadio umbral tratados con láser de argón mediante oftalmoscopia indirecta*

Luis Porfirio Orozco-Gómez,[§] Silvia Moguel-Ancheita,^{**}
Iván Ruiz-Morfin,^{***} Andrés Lámbarry-Arroyo^{****}

Resumen

Objetivo: evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento con láser de argón mediante oftalmoscopia indirecta en retinopatía del prematuro en estadio umbral, y analizar su asociación con patologías oculares.

Material y métodos: estudio descriptivo, observacional, longitudinal, prospectivo, de marzo de 1991 a febrero de 2005, en el que se incluyeron pacientes con retinopatía del prematuro en estadio umbral tratados con láser de argón mediante oftalmoscopia indirecta. Se registraron otras patologías oftalmológicas asociadas. Se realizó análisis estadístico descriptivo utilizando distribución de frecuencias, promedio e intervalo de confianza de 95 %.

Resultados: en los 14 años del estudio, se evaluaron 170 pacientes prematuros con un seguimiento de 6.5 ± 1.39 (IC 95 %, $p < 0.05$). El peso promedio fue de 1216.5 ± 152.03 g (IC 95 %, $p < 0.05$); 42 % (72) no presentó retinopatía; 46 % (78), estadios I, II o III; 12 % (20), estadio umbral. Se trataron 40 ojos con láser de argón, encontrando no progresión de la enfermedad en 92.75 %, alta miopía en 20 %, ectopia macular en 7.5 %, estrabismo en 35 %, desprendimiento de retina en 5 %, atrofia del II nervio en 5 %, atrofia ocular en 5 %.

Conclusiones: mediante láser de argón bajo oftalmoscopia binocular indirecta, se obtuvo la no progresión de la enfermedad en 92.75 % de los pacientes con retinopatía del prematuro en estadio III umbral. Las patologías asociadas más frecuentes fueron el estrabismo y la miopía. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes ha permitido ofrecer tratamiento oportuno a las patologías asociadas.

Palabras clave: retinopatía del prematuro, estadio umbral, láser argón, alta miopía, estrabismo.

Summary

Background: We undertook this study to evaluate the long-term effects of threshold retinopathy of prematurity (ROP) treatment using Argon laser under indirect ophthalmoscopy, as well as to analyze ocular diseases in those patients.

Methods: This is a descriptive, observational, longitudinal and prospective study carried out from March 1991 to February 2005, including patients with threshold retinopathy of prematurity for treatment using Argon laser under indirect ophthalmoscopy. Related ocular diseases were also reported. Descriptive statistics were applied.

Results: Follow-up was maintained for 14 years, 6.50 ± 1.39 (CI 95 %, $p < 0.05$), and 170 patients were studied. Weight was 1216.50 ± 152.03 g (CI 95 %, $p < 0.05$). Retinopathy was not present in 42 % (72), in stage I-III, 46 % (78), and threshold stage, 12 % (20). Forty eyes were treated with Argon laser. After treatment no progressive disease was found in 92.75 %. We found high myopia in 20 %, macular displacement 7.5 %, strabismus 35 %, retinal detachment 5 %, optical nerve atrophy 5 %, and ocular atrophy 5 %.

Conclusions: We were able to demonstrate that Argon laser treatment under indirect ophthalmoscopy has been effective in the control of threshold disease. The most important related ocular diseases were strabismus and myopia. Long-term monitoring has permitted us to initiate timely treatment for ocular diseases related to prematurity.

Key words: Threshold retinopathy, prematurity, argon laser, strabismus, high myopia.

Introducción

La retinopatía del prematuro es la proliferación anormal de vasos sanguíneos retinianos que puede aparecer en algunos recién nacidos pretérmino; puede manifestarse por miopía elevada, heterotopia macular, desprendimiento de retina con formación de membranas retrocristalinianas, o tener una regresión espontánea sin secuelas.

Su incidencia es inversamente proporcional con la edad gestacional y peso al nacer de los productos: a menor edad gestacional y menor peso, mayor incidencia. El riesgo para presentar este padecimiento prácticamente desaparece cuando el peso de nacimiento supera los 1500 g, o el producto es

[§] Jefe del Departamento de Retina. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

^{**} Jefe del Departamento de Estrabismo.

^{***} Residente del tercer año de Oftalmología.

^{****} Jefe del Servicio de Oftalmología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Solicitud de sobretiros:

Luis Porfirio Orozco-Gómez,
Talara 194, Col. Tepeyac Insurgentes, 07020 México D. F.
Tel.: 5781 5269. E-mail: luisporozco@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 29-07-2005

Aceptado para publicación: 22-08-2005

mayor a 35 semanas; las manifestaciones clínicas se hacen evidentes a partir de la cuarta semana de vida extrauterina.¹⁻⁴

La retinopatía del prematuro fue descrita por primera vez por Terry en 1942, quien la llamó fibroplasia retroental.⁴ Durante la siguiente década la enfermedad alcanzó proporciones epidémicas contribuyendo a 30 % de la ceguera en niños preescolares en Estados Unidos de Norteamérica. En 1952 Patz y colaboradores⁵ identificaron la relación entre la enfermedad y las concentraciones altas de oxígeno, por lo que éstas fueron disminuidas con lo que decreció también la incidencia de la enfermedad durante las décadas de los cincuenta y sesenta. Sin embargo, la medida anterior contribuyó al aumento de las secuelas neurológicas y muerte por prematuridad, por lo que durante la década de los setenta de nuevo se prescribieron altas concentraciones de oxígeno. Actualmente ha resurgido la controversia en la utilización de oxígeno a 100 %, incluso para reanimación.

Los avances en neonatología durante los últimos 20 años han contribuido a la mayor supervivencia de niños prematuros y, por tanto, a un resurgimiento de la retinopatía del prematuro.

Los primeros estudios mostraban cifras de 15 a 25 % de desarrollo de retinopatía del prematuro en niños con un peso menor a 1500 g.⁶⁻⁸ Al disminuir las concentraciones de oxígeno a menos de 40 %, la incidencia de retinopatía del prematuro decayó a menos de 5 %; a mediados de la década de los sesenta la incidencia se había incrementado nuevamente debido principalmente a tres causas:

1. Aumento de la concentración de oxígeno.
2. Desarrollo del oftalmoscopio indirecto que permitía identificar casos más tempranos.
3. Avances de la neonatología.⁶

Esto provocó que a mediados de la década de los ochenta la incidencia aumentara nuevamente a 25 %, con cifras tan altas como 89 % en los bebés de menos de 900 g. Por fortuna, más de 80 % de los pacientes con retinopatía del prematuro en estadios leves a moderados sufre regresión completa, manteniéndose la incidencia de retinopatía del prematuro severa en 5 a 10 %, y sólo una fracción resultaba finalmente en ceguera.⁷

Entre pacientes prematuros incluidos en un estudio multicéntrico de tratamiento de la retinopatía del prematuro mediante crioterapia, se encontró lo siguiente: de 4099 prematuros con peso menor a 1251 g al nacimiento, 65.8 % desarrolló algún tipo de retinopatía del prematuro y 81.6 % si se consideraba únicamente a los prematuros menores de 1000 g, los cuales presentaban un cuadro más severo. El tiempo de presentación se correlacionó mejor con la edad gestacional que con la posnatal, lo que implicó un nivel de madurez más que un efecto ambiental posnatal.^{8,9}

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de retinopatía del prematuro es la inmadurez, determinada por la edad gestacional y el peso al nacer: los niños mayores de 1500 g raramente desarrollan retinopatía del prematuro, en cambio, los de más alto riesgo son los que pesan menos de 1000 g.

El segundo factor es el suplemento y duración de la exposición al oxígeno, aunque es necesario considerar que la retinopatía del prematuro ocurre también sin la exposición a niveles altos de oxígeno.¹⁰ Otros factores de riesgo incluyen sepsis, hemorragia intraventricular y acidosis metabólica.

La estadificación de la enfermedad se ha establecido utilizando un diagrama derivado de la clasificación de la retinopatía del prematuro propuesta en 1984 por el Comité Internacional (CRYO-ROP Studio), donde se divide el fondo de ojo en tres zonas características para localizar el crecimiento vascular:⁴

- *Zona 1:* consiste en un círculo que comprende un radio de 30° y se extiende desde el disco al doble de la distancia de éste a la mácula, por lo que involucra un arco de 60°.
- *Zona 2:* se extiende desde el final de la zona 1 a la periferia a un punto tangencial que llega a la ora serrata nasal.
- *Zona 3:* representa el creciente residual temporal (final de zona II hasta ora serrata temporal).

Para localizar los hallazgos, los estadios de la retinopatía del prematuro representan la extensión y severidad de la afección, que se divide en husos horarios en la misma forma que la carátula de un reloj:

- *Estadio I.* Línea de demarcación (línea blanca rosada no prominente) situada entre la retina vascularizada (posterior) y la no vascularizada (anterior). Los vasos que terminan aquí son perpendiculares a la línea de demarcación y se denominan clásicamente "tallos de escoba"; en 80 % de los casos el proceso evoluciona hacia la regresión y la curación espontánea sin secuelas o con secuelas mínimas, aunque puede evolucionar al estadio II.
- *Estadio II.* El borde de la línea de demarcación (muralla o puente) se transforma en una banda que se ensancha y se hace prominente respecto al plano retiniano, forma un rodetón blanco rosado y los vasos anteriores pueden penetrarla; en la superficie de la retina anterior pueden observarse algunos ovillos de neovasos y tortuosidades arteriales y venosas, así como algunas hemorragias. En la mayoría de los casos todavía se produce regresión sin o con secuelas mínimas, o bien, paso al estadio III.
- *Estadio III.* La proliferación fibrovascular se desarrolla en el vítreo a partir de tejido prominente neoformado en la retina situada por detrás de los vasos, que suele ser tortuoso; las membranas fibrovasculares forman en el vítreo bandas importantes que se hacen coalescentes y pueden ocultar un cuadrante completo. Según la importancia y la extensión periférica de la lesión proliferativa y su importancia pronóstica, se subdivide a su vez en:
 - Leve: el tejido fibroproliferativo es escaso y localizado en el puente.
 - Moderado: el tejido infiltra la cavidad vítreo en forma sustancial.
 - Severo: infiltración masiva de los tejidos y cavidad vítreo.

- *Enfermedad “más” (plus disease).* Cuando existe incompetencia vascular, manifestada por dilatación venosa y tortuosidad arterial progresivas de los vasos retinianos del polo posterior y los periféricos, dilatación de los vasos iridianos, rigidez pupilar y opacidad vítrea.⁷
- *Estadio umbral.* Estadio III “más” en zonas 1 o 2 y en más de cinco meridianos contiguos, o bien, ocho separados.
- *Estadio IV.* Desprendimiento de retina subtotal casi siempre traccional y casi nunca exudativo, aunque pueden coexistir ambos factores. Se han descrito dos tipos:
 - IVa: desprendimiento de retina que respeta la mácula o extrafoveal.
 - IVb: desprendimiento de retina que incluye la fóvea.
- *Estadio V.* Desprendimiento de retina total que se produce después de la contracción del tejido proliferativo por fuerzas de tracción anteroposteriores, y que de acuerdo a su forma se puede dividir en túnel abierto anterior y posterior, cerrado anterior y posterior, y abierto anterior y cerrado posterior.

Por tal motivo nuestro objetivo en el presente estudio ha sido determinar en nuestra institución, el efecto del tratamiento empleado desde 1991 en pacientes con retinopatía del prematuro en estadio III umbral, en quienes se aplicó láser de argón bajo oftalmoscopia indirecta, así como realizar el seguimiento de los mismos para identificar las enfermedades oculares asociadas.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo de marzo de 1991 a febrero de 2005 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes derechohabientes con diagnóstico de retinopatía del prematuro en estadio III umbral, sin contraindicaciones para recibir tratamiento. No fueron incluidos pacientes graves cuyas condiciones sistémicas no permitieran su exploración. Fueron eliminados los pacientes que no acudieron a su cita de control en consulta externa cuando eran dados de alta de la unidad de neonatología y los pacientes que fallecieron.

Los pacientes fueron evaluados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel de atención, siempre por dos retinólogos. Una vez establecido el diagnóstico de retinopatía del prematuro en estadio umbral, siguiendo el criterio del CRYO-ROP Studio, fueron sometidos a tratamiento con láser de argón mediante oftalmoscopia indirecta.

Técnica

Se empleó anestesia general balanceada (sevorane + oxígeno y midazolam) realizada por un anestesiólogo pediatra. Se efectuó dilatación pupilar farmacológica con la mezcla comercial

tropicamida + fenilefrina a 2.5 % (T-P diluida a 50 %), previa asepsia y antisepsia de la región, con colocación de campos estériles, utilizando blefarostato pediátrico tipo “colibrí”. Mediante oftalmoscopia binocular indirecta se localizó la periferia retinial y se aplicaron tres hileras de láser de argón con una mancha de 200 micras, un tiempo de exposición de 200 ms y la intensidad necesaria para conseguir un efecto gris-blancos que provocara ablación de toda la periferia de la retina avascular. Para llegar a la periferia más extrema se requirió indentación de la esclerótica, la cual se realizó mediante un hisopo estéril. El mismo tratamiento fue aplicado en ambos ojos, y al final de la cirugía se instilaron gotas de T-P, dexametasona y tobramicina.

Al salir del quirófano el paciente lo hacía en buen estado de alerta, sin oclusión y era citado para revisiones a la semana, a los 15 días, al mes y posteriormente cada seis meses. En cada consulta se evaluó edad gestacional, peso al nacimiento, estadio y zona de afectación, evolución según CRYO-ROP del estadio retiniano, refracción mediante cicloplejía farmacológica con ciclopentolato a 0.5 % y estado del paralelismo ocular.

Para el estudio estadístico descriptivo se empleó distribución de frecuencias, promedio e intervalo de confianza de 95 %, con $p < 0.05$.

Resultados

De 1991 a 2005, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se recibieron 2558 niños, de los cuales 1597 fueron de término (62 %) y 961 prematuros (38 %). De los prematuros fallecieron 226 (23 %) y sobrevivieron 735 (77 %). De los 735 niños prematuros nacidos vivos, 170 niños (23 %) cumplieron con los criterios de inclusión.

La prevalencia obtenida en los 170 niños fue: 72 no tuvieron ningún grado de retinopatía (42 %), 78 presentaron estadios I, II o III (46 %) y 20 cursaron con estadio umbral por lo que requirieron tratamiento mediante fotocoagulación con láser de argón (12 %).

El análisis del peso al nacimiento en los 20 pacientes tratados mostró:

- Tres pacientes con peso de 601 a 800 g.
- Tres, de 801 a 1000 g.
- Cuatro, de 1001 a 1200 g.
- Cuatro, de 1201 a 1400 g.
- Cuatro, de 1401 a 1600 g.
- Uno, de 1601 a 1800 g.
- Uno, de 1801 a 2000 g.

La prevalencia de la retinopatía del prematuro en estadio umbral entre los prematuros vivos revisados fue de 2.72 % (20

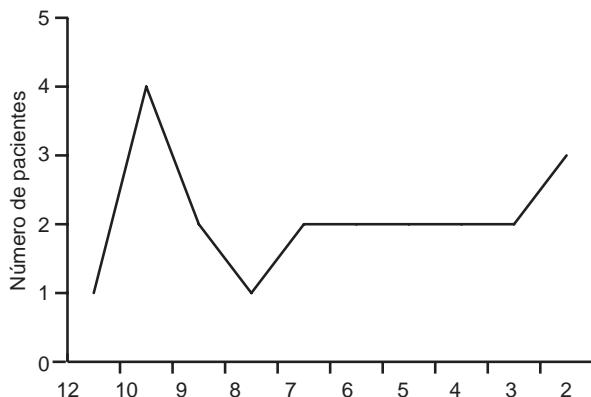


Figura 1. Relación del seguimiento en años.

niños), mientras que en los estadios I a III fue de 10.61 % (78 niños), y el peso promedio de $1216.5 + 152.03$ g (IC 95 %, $p < 0.05$).

En total se incluyeron 20 pacientes y 40 ojos, y se logró un seguimiento promedio de $6.5 + 1.39$ años (IC 95 %, $p < 0.05$), con un rango de dos a 12 años (figura 1).

Del total de pacientes tratados mediante fotocoagulación con láser de argón, 92.75 % tuvo buen resultado con la no progresión de la enfermedad (figura 2).

Un 35 % presentó estrabismo, siendo más frecuente la exotropía con una desviación en dioptrías prismáticas promedio de 31 ± 8.98 (IC 95 %, $p < 0.05$) y la endotropía con 32.5 ± 4.91 (IC 95 %, $p < 0.05$).

Presentó miopía 10 % de los pacientes; su promedio de equivalente esférico en dioptrías fue $-5.25 + 0.93$ (IC 95 %, $p < 0.05$), con un rango de -4.00 a -6.00 dioptrías, diagnosticadas entre los dos y tres años de edad y progresiva hasta cinco años después. Se registró 7.5 % de ectopia macular.

La atrofia del II par se presentó en 10 %, de manera bilateral en dos pacientes. Otros dos (5 %) presentaron atrofia ocular (*ptosis bulbi*), con un ojo afectado en cada uno; 5 % de los pacientes desarrolló desprendimiento de retina, uno de ojo derecho y otro más del izquierdo (figuras 3 y 4).

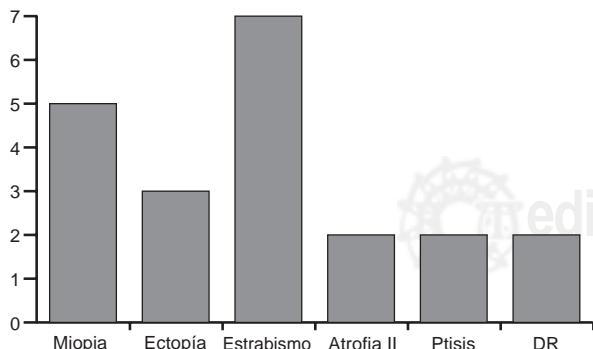


Figura 3. Asociación con otras anomalías oftalmológicas.

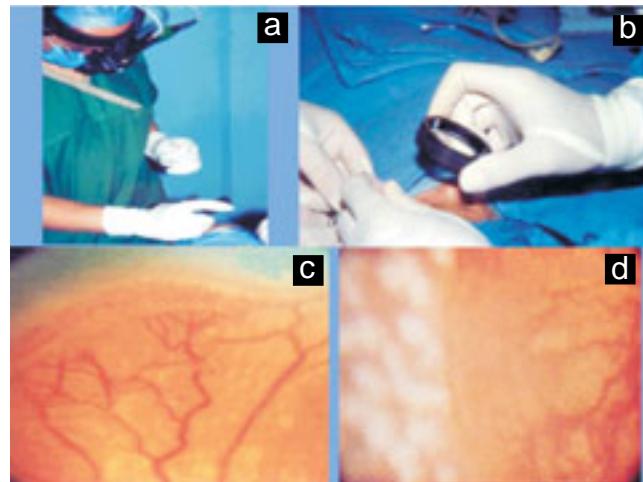


Figura 2. a y b) Fotoocoagulación con láser de argón bajo oftalmoscopia indirecta e indentación. c) Estadio umbral pretratamiento. d) Estadio umbral postratamiento.

Discusión

La retinopatía del prematuro se desarrolla gradualmente con los estadios más tempranos, apareciendo de seis a ocho semanas después del nacimiento. El cuadro puede ser subdividido en agudo y crónico:

- *Agudo leve a moderado*: incluye los estadios I y II de la clasificación y tiene 80 % de posibilidades de regresión espontánea con mínima cicatrización residual.
- *Agudo severo*: incluye el estadio III, tiene una menor posibilidad de regresión y si se acompaña de enfermedad “más” tiene muchas posibilidades de progresar a etapas IV y V,

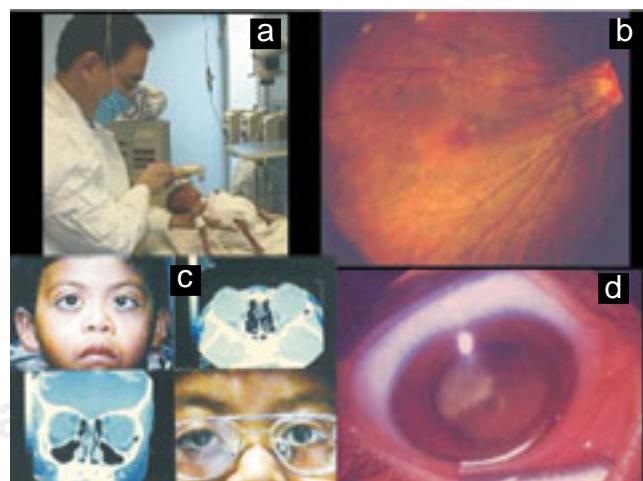


Figura 4. a) Valoración de prematuro en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. b) Ectopia macular. c) Miopía magna. d) Desprendimiento de retina.

así como de sufrir regresión dejando cambios cicatrizales que afecten la retina posterior.

Se ha denominado “*enfermedad Rush*” al desarrollo de una forma muy severa de retinopatía del prematuro más temprana que lo usual (tercera a quinta semanas), con afección de zona 1 o 2 y un patrón muy agresivo.¹¹

Desde 1949 se ha estudiado los efectos de la vitamina E, pero su utilidad es aún controvertida,¹² así como el uso de surfactante pulmonar para prevenir la dificultad respiratoria en pacientes pretérmino, pero no se encontró diferencia entre pacientes con y sin uso de surfactante en el desarrollo de retinopatía del prematuro.

La crioterapia ha mostrado resultados positivos. Fue usada por primera vez en 1971 con buenos resultados en la prevención de las complicaciones de la retinopatía del prematuro severa, para disfuncionalizar la retina avascular.^{6,13}

Con el estudio multicéntrico que se inició en 1988 se definió como retinopatía del prematuro umbral o que requería tratamiento, a la retinopatía en etapa III y enfermedad “más” que afectaba zona 1 o 2 con cinco horarios continuos u ocho intercalados. El tratamiento con crioterapia se aplica con una sonda por vía transescleral, se colocan tres cadenas de puntos de frío a -80° C sobre la totalidad de la retina avascular anterior al puente fibrovascular;¹⁴⁻¹⁶ se indica en pacientes con retinopatía del prematuro umbral. Las complicaciones descritas incluyen hemorragias del puente vascular después del tratamiento y desprendimiento de retina tardío, además de aumento en la frecuencia de miopía y astigmatismo.^{17,18}

Se menciona un aumento en el riesgo de desarrollar algún grado de ametropía en niños de bajo peso con o sin retinopatía del prematuro (10 %) y mayor en los pacientes con retinopatía del prematuro tratados con criocoagulación que en la población general, que puede ser miopía mayor a 2.00 dioptrías hasta en 17 %.¹⁹

El estrabismo es más frecuente en pacientes prematuros, y dependiendo de la investigación su frecuencia fluctúa entre 12 y 44 %,²⁰⁻²² siendo más frecuente la endotropía (32 %) asociada a alteraciones neurológicas. La exotropía se presenta en 5 %²² y se considera secundaria a ectopia macular y cicatriz por criocoagulación.²³

En el presente estudio hemos utilizado para tratamiento el sistema de fotocoagulación con láser mediante oftalmoscopio indirecto, el cual es particularmente ventajoso debido a su fácil y rápida aplicación una vez adquirida experiencia. Se han obtenido buenos resultados en enfermedad en zona 1, donde la crioterapia es técnicamente difícil. En la actualidad podemos utilizar dos tipos de láser térmico: el de argón y el de diodo, con los que se logra hasta 83 % de regresión para pacientes con enfermedad en zona 1; además, provocan mínima inflamación y son mejor tolerados, y al parecer ofrecen menor requerimiento de retratamiento por enfermedad persis-

tente.²⁴⁻²⁶ Los resultados con la crioterapia demuestran una proporción inaceptablemente alta de fracasos en retinopatía posterior si se espera a estadios umbrales.²⁷

Analizando los resultados de los 40 ojos en estadio umbral con un seguimiento promedio de 6.5 años, las estadísticas parecen inclinar la balanza a favor de menores complicaciones oftalmológicas a largo plazo con la utilización del láser de argón mediante oftalmoscopia indirecta.

No se conoce el mecanismo exacto por el cual los pacientes tratados mediante criocoagulación desarrollan miopías elevadas hasta en 17 %. En nuestra casuística este porcentaje fue de 10 %.

Como es sabido, el índice de estrabismo aumenta de manera inversamente proporcional a la edad gestacional,²⁰⁻²² sin embargo, en nuestros pacientes tratados con láser se asoció a alta miopía y a ectopia macular, por lo que creemos que estos cambios están relacionados a prematuridad y no al efecto terapéutico sobre el globo ocular, ya que el láser afecta sólo la retina, preserva las áreas más centrales y no afecta la esclerótica ni la coroides. No hemos encontrado morbilidad directa por el tratamiento y sí gran beneficio al disminuir la evolución desfavorable de esta enfermedad.

La atrofia óptica estuvo asociada a hemorragia intraventricular y parece que no guarda relación con el tratamiento de fotocoagulación sino con cambios neuronales intracerebrales.

La cirugía está reservada para los casos con desprendimiento de retina total (estadios IVb o V). El procedimiento más utilizado es la colocación de un elemento indentador circular de silicona rígida sobre la esclerótica a nivel del puente fibrovascular, con drenaje del líquido subretiniano, aplicando crioterapia.^{28,29} En retinopatía del prematuro estadio V realizamos vitrectomía, ya sea a cielo abierto retirando temporalmente la córnea para tratar de abrir la masa fibrovascular retroental que se ha formado, o bien, vía pars plana, ambas con la inyección de aceite de silicona como tamponade.^{30,31} Incluso en manos expertas, los resultados son muy malos en casos avanzados debido a la inmadurez de la retina, y la visión recuperada es casi siempre escasa.

La realidad nacional en otros centros oftalmológicos, como el Hospital “Manuel Gea González”, ha mostrado una incidencia menor de la retinopatía del prematuro a la reportada mundialmente.³² Algunos reportes médicos atribuyen la variabilidad en retinopatía del prematuro a distintas prácticas clínicas y a las diferencias minuto a minuto en el suplemento de oxígeno y su monitoreo, estudio que se encuentra actualmente en análisis.³³⁻³⁵

Los índices de sobrevida cada vez mayores para menor edad gestacional y bajo peso son producto del esmerado cuidado neonatal que se tiene en el hospital.

La investigación continua está orientada a nuevos medicamentos que alteren el desarrollo de la enfermedad, como el factor de crecimiento endotelial vascular que teóricamente

previene la degeneración de vasos retinianos inducida por el oxígeno.³⁶

El oftalmólogo y el neonatólogo deben interactuar para examinar a todos los niños prematuros con peso al nacimiento inferior a 1500 g o 35 semanas de gestación, pues la enfermedad no puede diagnosticarse a simple vista.³⁷

Los resultados obtenidos con esta investigación invitan a no bajar la guardia en las valoraciones oftalmológicas de los prematuros, pues con un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado podemos alterar en forma definitiva la historia natural de la enfermedad, abatiendo el índice de ceguera en nuestro país.

Al comparar los resultados del estudio CRYO-ROP con los obtenidos utilizando fotocoagulación con láser de argón mediante oftalmoscopia indirecta, existen diferencias evidentes que demuestran la efectividad del tratamiento con láser en la no progresión de la enfermedad, así como con la baja incidencia de ectopia macular, estrabismo y miopía alta.

Referencias

1. American Academy of Pediatrics Society. Screening of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1997;100:102.
2. Yannuzzi LA, Guyet DR, Green WR. Retinopathy of prematurity. In: Yannuzzi LA, Guyet DR, Green WR, editors. *The Retina Atlas*. St. Louis: Mosby;1996. pp. 470-479.
3. Vitreoretinal Course. Bascom Palmer Institute, Miami, FL (CD ROM);1997.
4. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-204.
5. Todd DJ. Retinopathy of prematurity in infants less 32 weeks' gestation at birth in New South Wales in 1993-1994. *Pediatr Child Health* 1999;35(4):355-357.
6. Schulemburg WE, Prendiville A. Natural history of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1987;71:837-843.
7. Flynn JT, Balacari E, Bachynski BN. Retinopathy of prematurity: diagnosis, severity and natural history. *Ophthalmology* 1987;94:620-629.
8. Cats BP, Tan KE. Retinopathy of prematurity: review of a four-year period. *Br J Ophthalmol* 1985;69:500-503.
9. Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, Woodrum DE. Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1989;84:442-445.
10. Palmer EA, Flynn JT. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
11. Nissenkorn I, Kremer I, Gilad E. "Rush" type retinopathy of prematurity: report of three cases. *Br J Ophthalmol* 1987;71:559-562.
12. Johnson L, Quinn GE. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacological serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr* 1995;127:632-638.
13. Tasman W, Brown GC. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:580-585.
14. Allegaert K, Van de Velde M, Casteels I, Naulaers G, Vanhole C, Devlieger H. Cryotherapy for threshold retinopathy: perioperative management in a single center. *Am J Perinatol* 2003;20(5):219-226.
15. Tasman W. Ten-year follow-up from the CRYO-ROP study. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1200-1201.
16. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1110-1118.
17. Ben-Sira I, Nissenkorn I. Long term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;3:1423-1428.
18. Fledelius HC. Retinopathy and myopia of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000;4(8):937.
19. Darlow BA, Clemett RS, Horwood LJ, Mogridge N. Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500 g and screened for retinopathy of prematurity: visual outcome at age 7-8 years. *Br J Ophthalmol* 1997;81(11):935-940.
20. Choi, Young M, Park Ki I. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value axial length, anterior chamber depth and lens thickness. *Br J Ophthalmol* 2000;84(2):138-143.
21. Holmström G, Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol* 1999;83(2):143-150.
22. Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol* 2005;89(2):154-159.
23. Bianchi PE, Guagliano R, Salati R, Traselli GP, Trimarchi F. Esotropia and pseudoexotropia in acute ROP sequelae: clinical features and suggestions for treatment. *Eur J Ophthalmol* 1996;6(4):446-450.
24. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993;00:238-244.
25. Capone A, Diaz-Rohena R. Diode laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993;16:444-450.
26. Landers MB III, Toth CA. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:44-47.
27. Ferrer N, González V, Pérez I. Tratamiento precoz en la retinopatía del prematuro (ROP): ¿por qué y cómo? *Acta Estrabol* 2004;2:73-78.
28. Sneed SR, Pulido JS. Surgical management of late-onset retinal detachments associated with regressed retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990;97:179-183.
29. Coats DK, Miller AM, Brady McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004;111(10):1894-1898.
30. De Juan E, Machemer R. Retinopathy of prematurity: surgical technique. *Retina* 1987;7:63-69.
31. Schepens CL. Clinical and research aspects of subtotal open-sky vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1981;91:143-144.
32. González-Urquidi O, De la Fuente-Torres MA. Incidencia de la retinopatía del prematuro en el Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez. *Rev Mex Oftalmol* 2004;78(1):1-4.
33. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of visual loss in the United States, 1979. *Pediatrics* 1981;67:924-925.
34. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. *Indian Pediatr* 2004;41(7):665-671.
35. Wagner RS. Increased incidence and severity of retinopathy of prematurity in developing nations. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003;40(4):193.
36. Shih SC, Ju M, Liu N, Smith LE. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest* 2003;112(1):50-57.
37. Pérez-Pérez JF. Retinopatía del prematuro. *Rev Mex Oftalmol* 1999;73(1):33-40.