

Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro

Clara Aurora de Jesús Zamorano Jiménez^{1*}, Manuel Salgado Valladares²
y Beatriz Velásquez Valassi³

¹Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; ²Servicio de Oftalmología; ³Departamento de Estadística y Metas Institucionales, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, D.F.

Resumen

Objetivos: Determinar los factores de riesgo más importantes en la incidencia de retinopatía del prematuro (ROP). **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, casos y controles de recién nacidos (RN) de igual o menos de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g, con diagnóstico de ROP en la unidad de cuidados intensivos neonatales. **Resultados:** Se encontraron 60 casos de RN prematuros con algún grado de retinopatía, de los cuales fueron 30 masculinos y 27 femeninos; se excluyeron tres casos por tener defectos congénitos. Los dos factores de riesgo principalmente involucrados en la ROP son edad gestacional igual o inferior a 28 semanas de gestación ($p \leq 0.001$; odds ratio [OR]: 18.62; intervalo de confianza [IC] 95%: 7.36-47.09) y peso al nacimiento igual o inferior a 1,000 g ($p < 0.001$; OR: 13.55; IC 95%: 5.59-32.84). Otros factores de riesgo encontrados son: la enfermedad de membrana hialina (EMH), sepsis tardía, desaturaciones frecuentes en el neonato hasta la segunda semana de vida relacionadas con apneas, aplicación de surfactante, administración de esteroides posnatales, múltiples transfusiones sanguíneas superiores a 5, estancia hospitalaria prolongada más de 45 días. **Conclusiones:** Los dos principales factores de riesgo demostrados en la génesis de ROP son: edad gestacional y peso al nacimiento.

PALABRAS CLAVE: Retinopatía. Prematuro. Factores de riesgo.

Abstract

Objectives: To determine the most important risk factors for the incidence of retinopathy in premature infants. **Material and methods:** A retrospective study, controls and cases of newborn infants (≤ 32 weeks of gestation and birth weight $\leq 1,500$) with diagnosis of retinopathy in the newborn intensive care unit were performed. **Results:** Sixty cases of premature infants, with some grade of retinopathy, were found: 30 of which were male and 27 female. Three cases were excluded because of congenital problems. The two mainly involved risk factors in the retinopathy of neonates are gestational age (≤ 28 weeks; $p \leq 0.001$; OR: 18.62; IC 95%: 7.36-47.09), and birth weight $\leq 1,000$ g ($p < 0.001$; OR: 13.55; IC 95%: 5.59-32.84). Other risk factors found were: hyaline membrane disease (HMD), late sepsis, frequent desaturations in newborns up to the second week of life related to apnea, surfactant and postnatal steroids administration, as well as more than 5 blood transfusions, or stay at hospital longer than 45 days. **Conclusion:** The two main risk factors in the onset of retinopathy in premature infants are gestational age and birth weight.

KEY WORDS: Retinopathy. Premature infants. Risk factors.

Correspondencia:

*Clara Aurora de Jesús Zamorano Jiménez
Servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Montes Urales, 800
Col. Lomas de Virreyes. C.P. 11000, México, D.F.
E-mail: aurora5_zj@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 16-02-2011
Fecha de aceptación: 28-10-2011

Introducción

La ROP es una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina que afecta especialmente al RN pretérmino de muy bajo peso (< 1,500 g), y de acuerdo con su gravedad puede provocar daño visual severo¹⁻³.

Con el avance de la tecnología, ha aumentado la supervivencia de los niños prematuros de menos de 1,250 g de peso, y está presentándose en forma creciente el problema de ROP, que consiste en el desarrollo anormal de los vasos en la retina periférica, de los cuales la mayoría se resuelve espontáneamente. Sin embargo existen algunos que progresan, llegando inclusive a la ceguera total o una pérdida sensible de la visión³.

Objetivos

Determinar los factores de riesgo más importantes en la incidencia de ROP.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, casos y controles de RN igual o menores de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g en el periodo comprendido del 1 de enero de 2004 al 31 de

diciembre de 2007 en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER). Los casos fueron prematuros de igual o menos de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g con diagnóstico de ROP en la unidad de cuidados intensivos neonatales; seleccionamos aleatoriamente a los controles, pareando por peso y edad gestacional con exploración oftalmológica normal. Se enlistan en la tabla 1 los factores de riesgo considerados en este estudio, además de su descripción operacional. Se registraron los datos en una base de datos del programa Sistema de Protección Social en Salud (SPSS) v 12. Se obtienen las frecuencias y promedios de variables cualitativas y cuantitativas. Se estableció la asociación de los factores de riesgo, y su impacto dado el resultado de la razón de momios (OR) con sus IC.

Resultados

Se analizaron 117 RN prematuros y se encontraron 60 casos de pacientes prematuros con algún grado de ROP entre 670 prematuros de igual o menos de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) del INPerIER con una incidencia del 8.9%. Se excluyeron tres casos por presentar defectos

Tabla 1. Criterios para factores de riesgo

Episodios de apnea	Más de tres episodios al día, cese de la respiración mayor de 20 s acompañados de cianosis o bradicardia
SDR o EMH	Dificultad respiratoria en las primeras horas de vida ocasionada por deficiencia de surfactante pulmonar
Síndrome de fuga aérea	Espectro de enfermedades ocasionadas por barotrauma: enfisema pulmonar, neumotórax, neumomediastino, neumopericardio y neumoperitoneo. Manejo rutinario con FiO ₂ 100%
Ventilación mecánica prolongada	Más de 48 h con ventilador mecánico conectado a cánula orotraqueal
Ventilación nasofaríngea	Utilización de prongs nasofaríngeos conectados a un ventilador mecánico
CPAPn	Ventilación con presión positiva continua de la vía aérea con prongs nasales, utilizándose sistema de burbuja bajo el agua
Sepsis	Evidencia clínica y hematológica de sepsis. Temprana en las primeras 72 h de vida. Tardía después de las 72 h de vida
Surfactante	Tratamiento con surfactante profiláctico (en los primeros 20 min de vida) y de rescate (en las primeras 6 h de vida)
Esteroides posnatales	Administración de dexametasona intravenosa en prematuros con falla a la extubación y/o con ventilación mecánica después de la segunda semana de vida
Transfusión de sangre	Una o más transfusiones durante su estancia hospitalaria. Se dicotomizó en ≥ 5 transfusiones según la distribución de la muestra observada

CPAPn: presión positiva continua de la vía aérea nasal.

Tabla 2. ROP en relación con edad gestacional (EG)

Número de prematuros			Estadio				
EG (semanas)	Subtotal	ROP (%)	I	II	III	IV	V
25-26	10	9 (90)	6	3	0	0	0
27-28	38	29 (76.3)	21	7	1	0	0
29-30	26	14 (53.8)	13	1	0	0	0
31-32	43	5 (11.6)	4	1	0	0	0
Total	117	57	44	12	1	0	0

Tabla 3. ROP en relación con peso al nacimiento

Numero de prematuros			Estadio				
Peso (g)	Subtotal	ROP (%)	I	II	III	IV	V
≤ 1,000	58	45 (77.5)	34	10	1	0	0
1,001-1,250	36	11 (30.5)	10	1	0	0	0
1,251-1,500	23	1 (4.3)	0	1	0	0	0
Total	117	57	44	12	1	0	0

congénitos como hernia diafragmática, onfalocelo y gastrosquisis. La distribución según el género fueron 54 prematuros masculinos, de los cuales 30 fueron casos y 24 controles. Del género femenino se obtuvieron 63; 27 casos y 36 controles, no existiendo evidencia de asociación alguna.

Los dos factores de riesgo principalmente involucrados en la ROP son: edad gestacional y peso al nacimiento, demostrables en las tablas 2 y 3.

En relación con la edad gestacional, la media en el grupo de casos fue 28.2 ± 1.6 semanas, y en los controles fue de 30.6 ± 1.7 semanas ($p < 0.131$) ($p > 0.05$); la edad gestacional se dicotomizó en igual o menos de 28 semanas y más de 28 semanas según la distribución observada; en los de igual o menos de 28 semanas se reportaron 46 casos y 11 controles, $\chi^2 45.51$, con diferencia estadística de p igual o inferior a 0.0001 (OR: 18.62; IC 95%: 7.36-47.09).

Al comparar peso al nacimiento la media en los casos fue de 856 ± 196 g (530-1,490 g), y en los controles fue de $1,150 \pm 180$ g (600-1,390 g). La variable peso al nacimiento se dicotomizó en igual o menos de 1,000 g, se observaron 45 casos y 13 controles, $\chi^2 38.36$ ($p < 0.001$; OR: 13.55; IC 95%: 5.59-32.84).

La calificación de Apgar al primer minuto de vida en el grupo casos tuvo una mediana 5 ± 2 (1-9), y en el

grupo control una mediana de 7 ± 2 (1-9), reportándose una $\chi^2 9.5$ ($p < 0.002$; OR: 3.25; IC 95%: (1.5-6.9). Respecto a la calificación de Apgar al minuto 5 de vida en el grupo de casos una mediana de 8 ± 1 (5-9), y en el grupo control se reportó de 9 ± 0.6 (6-9). Se reportó una $\chi^2 17.27$ ($p < 0.002$; OR: 6.9; IC 95%: 0.80-59.58). Al comparar el antecedente de la calificación Apgar al minuto 5 y aplicar el estadístico de prueba t de Student para grupos independientes la significancia estadística fue igual o inferior a 0.001.

Al comparar la morbilidad neonatal en ambos grupos (Tabla 4) encontramos que la EMH o síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se asocia fuertemente a ROP; se presentó en el grupo con ROP y grupo control, respectivamente, 73 frente a 27% ($p < 0.001$; OR: 7.68; IC 95%: 3.38-17.4). En sepsis tardía 68.6 frente a 31.3% ($\chi^2 24.94$; $p < 0.001$; OR: 7.7; IC 95%: 3.33-18.08). Neuroinfección 88.8 frente a 11.1% ($p < 0.012$; OR: 9.6; IC 95%: 1.16-79.69). Síndrome de fuga aérea, se reportaron siete casos en el grupo con ROP y ninguno en el grupo control ($\chi^2 7.83$; $p < 0.005$), siendo los tipos de fuga aérea más frecuentes neumotórax y enfisema intersticial.

En displasia broncopulmonar (DBP) se presentó una distribución de 80 frente a 20% ($\chi^2 56.7$; $p < 0.001$; OR: 34; IC 95%: 11.82-97.7); en hemorragia intraventricular

Tabla 4. Otros factores de riesgo asociados con ROP

Factor de riesgo	Número de prematuros		OR	IC 95%	Valor p
	ROP	No ROP			
EMH o SDR	41	15	7.68	3.38-17.4	< 0.001
Sepsis tardía	46	21	7.7	3.33-18.08	< 0.001
DBP	51	12	34	11.82-97.7	< 0.001
HIV	30	5	10.62	3.7-30.42	< 0.001
Neuroinfección	8	1	9.6	1.16-79.69	< 0.012
Surfactante	55	43	10.8	2.3-49.6	< 0.001
Transfusiones	25	5	8.5	2.99-24.66	≤ 0.001
Esteroides posnatales	19	2	14.5	3.19-65.85	< 0.001
Estancia hospitalaria prolongada	52	26	13	4.75-38.8	≤ 0.001

(HIV) 84.4 frente a 15.2% (χ^2 24.01; $p < 0.001$; OR: 10.62; IC 95%: 3.7-30.42).

Sin diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) se encontró sepsis neonatal temprana 48.8 frente a 51.1%; OR: 1.0; IC 95%: 0.47-2.13); neumonía congénita 60 frente a 40% (OR: 1.89; IC 95%: 0.79-4.15); neumonía intrahospitalaria 72.7 frente a 27.2% (OR: 3.1; IC 95%: 0.78-12.34); enterocolitis necrosante (ECN) 50 frente a 50% (OR: 1.06; IC 95%: 0.42-2.69); persistencia del conducto arterioso (PCA) 63.5 frente a 36.3% (OR: 2.1; IC 95%: 0.81-5.51), y, por último, la presencia de apneas 48.5 frente a 51.5% (OR: 0.94; IC 95%: 0.12-6.96).

En relación con las intervenciones médicas farmacológicas (Tabla 4), la aplicación de surfactante profiláctico y de rescate 96 frente a 72% (χ^2 13.24; $p < 0.001$; OR: 10.8; IC 95%: 2.3-49.6); la administración de esteroides posnatales 90.4 frente a 9.5% (χ^2 17.86; $p < 0.001$; OR: 14.5; IC 95%: 3.19-65.85). La variable número de transfusiones de concentrado eritrocitario se dicotomizó en más de cinco transfusiones

según la distribución observada en la muestra estudiada. Encontramos χ^2 19.35 ($p \leq 0.001$; OR: 8.5; IC 95%: 2.99-24.66).

Respecto a la estancia hospitalaria, observamos en el grupo casos una media de $83.04 \pm$ desviación estándar (DS) 32, y los controles 47 ± 17.81 ($p \leq 0.003$). Considerando un punto de cohorte superior a 45 días de estancia observamos 52 casos y 26 controles (χ^2 30.174; $p \leq 0.001$; OR: 13; IC 95%: 4.75-38.8) en la tabla 4.

En los casos de leucomalacia periventricular (LPV) y síndrome de fuga aérea (SFA) (Tabla 5), el 100% de los RN se presentaron en el grupo de estudio. La LPV se asocia a ROP con p igual o inferior a 0.0001, y el SFA con p inferior a 0.005.

Al estudiar los días de ventilación mecánica en la tabla 6, el grupo casos tiene una media de 13.18 ± 12.9 días, el grupo control con 4.92 ± 5.17 , estableciéndose una significancia estadística de p igual o inferior a 0.001. Los días en fase II de ventilación se caracterizan en los casos en promedio 7.16 días, y en

Tabla 5. Otros factores de riesgo asociados con ROP

Factor de riesgo	Número de prematuros		χ^2	Valor p
	ROP	No ROP		
LPV	16	0	19.51	≤ 0.0001
SFA	7	0	7.83	< 0.005

χ^2 : chi cuadrado.

Tabla 6. Fases de ventilación y ROP

Fases de ventilación	Días de ventilación \pm DS		Valor p
	ROP	No ROP	
III: ventilación mecánica	13.18 \pm 12.9	4.92 \pm 5.17	\leq 0.001
II: VNF o CPAPn	7.16 \pm 7.03	4.35 \pm 2.96	\leq 0.001
I: CC o PN	49.25 \pm 33.37	16.35 \pm 14.83	\leq 0.001

VNF: ventilación nasofaríngea; CPAPn: presión positiva continua de la vía aérea nasal; CC: casco cefálico; PN: puntas nasales.

los controles 4.35 días, con una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$).

En la fase I de ventilación los casos tuvieron una media de 49.25 \pm 33.37 días y los controles de 16.35 \pm 14.83 días, resultando una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$).

Discusión

En este estudio incluimos a los prematuros con peso igual o inferior a 1,500 g basados en las recomendaciones de las guías de la Academia Americana de Pediatría y Oftalmología para búsqueda de ROP en RN prematuros⁴.

La incidencia global de ROP en RN prematuros de igual o menos de 1,500 g, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología, es del 8.9%. Con mayor incidencia se encuentran algunos países como Singapur⁵ (29.2%), Finlandia⁶ (27.3%), India⁷ (22.3%), Nueva Zelanda⁸ (21.5%), Corea⁹ (20.7%), Australia¹⁰ (16%), Noruega¹¹ (10%), y con una incidencia menor EE.UU.¹² (7.35%).

Los estudios de CRYO-ROP y LIGHT-ROP¹³ analizaron a RN prematuros de igual o menos de 28 semanas e igual o menos de 1,250 g. El estudio CRYO-ROP¹⁴ reportó una incidencia de 65.8% y concluyó que los factores de riesgo para el desarrollo de ROP fueron: bajo peso al nacimiento ($\leq 1,250$ g), corta edad gestacional (prematurez ≤ 28 semanas), embarazo múltiple, oxigenoterapia continua y, por último, la raza blanca.

Muchos estudios han sugerido varios factores de riesgo para ROP; los factores constantes son la edad gestacional y el peso al nacimiento.

Los resultados en este estudio coinciden con lo reportado en la literatura mundial; se confirmó que la edad gestacional igual o inferior a 32 semanas y bajo peso igual o inferior a 1,500 g al nacer son los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de ROP.

Hammer, et al.¹⁵ reportaron como los factores de riesgo más importantes para ROP las horas de ventilación, administración de metilxantinas, peso al nacimiento y sangrado materno.

Maheshwari, et al.¹⁶ y Rekha, et al.¹⁷ reportaron como factores de riesgo la edad gestacional igual o inferior a 32 semanas, anemia, transfusiones sanguíneas, apnea y atendidos al momento del nacimiento fuera de una unidad hospitalaria.

Otros factores de riesgo analizados en nuestro estudio son: sepsis tardía, ventilación prolongada, tratamiento con surfactante profiláctico, y múltiples transfusiones sanguíneas igual o superiores a 5 fueron claramente asociadas con el desarrollo de ROP.

Kim, et al.⁹ concluyeron que la corta edad gestacional, ventilación prolongada, periodos de apnea frecuentes y uso de surfactante fueron los factores de riesgo para el desarrollo de ROP severa (estadio III), por lo tanto, estos factores de riesgo podrían ser los marcadores para la severidad de la enfermedad.

El uso de esteroides antenatales ha sido recomendado para embarazos entre 24-34 semanas de gestación con amenaza de parto pretérmino para disminuir el riesgo de SDR y mortalidad neonatal. Los esteroides antenatales (dexametasona) se han asociado con disminución en la incidencia de ROP severa¹⁸. Sin embargo, Smith, et al.¹⁹ reportaron que un único o múltiples cursos de esteroides antenatales no tienen efecto protector en el desarrollo de ROP severa. En nuestro estudio no encontramos los esteroides antenatales asociados con ROP ($p < 0.25$).

La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha recomendado el uso de esteroides posnatales solamente en RN con falla a la extubación o con ventilación mecánica prolongada. En estudios retrospectivos^{19,20} no se reportó ningún efecto en la incidencia de ROP.

En metaanálisis prospectivos, aleatorizados y cegados no se ha reportado ningún efecto en la incidencia de ROP cuando los esteroides posnatales han sido

usados tempranamente (en las primeras 96 h después del nacimiento; 8 estudios, 1,453 RN) o en los primeros 4-14 días de vida (moderadamente temprano; 5 estudios, 247 neonatos) para el tratamiento de DBP^{21,22}.

Un incremento significativo en ROP severa fue reportado en el esquema tardío de esteroides posnatales, es decir, después de la tercera semana de vida en 241 RN con bajo peso al nacer en seis estudios²³.

En este estudio encontramos que los esteroides posnatales son un riesgo para el desarrollo de ROP (OR: 14.5; IC 95%: 3.2-65.8). Registramos únicamente si el RN prematuro recibió esquema de esteroides, y no se clasificó según el esquema utilizado de acuerdo con el periodo de tiempo. Es conveniente aclarar que únicamente utilizamos dexametasona intravenosa en la unidad de cuidados intensivos cuando el RN ha presentado falla a la extubación después de la segunda semana de vida.

En el estudio de Kim, et al.⁹ se reportó a los periodos de apnea como el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de ROP. Durante los periodos de apnea la fluctuación de la tensión arterial de oxígeno puede inducir la producción local de factores vasogénicos, los cuales, subsecuentemente, ocasionan neovascularización y ROP^{24,25}.

La ventilación mecánica prolongada es un factor de riesgo determinante para ROP. Se ha reportado en estudios previos que niveles altos de pO₂ son un factor de riesgo para ROP^{26,27}. Durante la ventilación mecánica la entrada de oxígeno es alta a pesar de utilizar presiones normales o bajas. La alta incidencia de ROP en pacientes con ventilación mecánica prolongada puede ser correlacionada con exposición prolongada a altas concentraciones de oxígeno, el cual puede influir en el desarrollo de ROP²⁸.

Kim, et al.⁹ reportaron alta incidencia de ROP en RN ventilados más de 48 h. En este estudio reportamos una p igual o inferior a 0.001 de prematuros ventilados.

En otros estudios se ha reportado que la terapia con surfactante está asociada al desarrollo de ROP^{5,9,29-31}, y otros estudios no han encontrado asociación significativa entre la terapia profiláctica con surfactante y la incidencia de ROP^{7,32}.

En este trabajo encontramos una asociación significativa en la incidencia de ROP y la terapia con surfactante. Estos resultados podrían indicar que los pacientes con SDR tienen un alto riesgo de ROP por peso y edad gestacional al nacimiento. El número de RN prematuros tratados con surfactante profiláctico es elevado en nuestra institución, por lo que se requiere

de monitorización estrecha de la saturación de oxígeno en este grupo de pacientes.

En conclusión, los dos principales factores de riesgo demostrados en la génesis de ROP son: edad gestacional y peso al nacimiento. En este estudio se encontraron estos resultados y además otros factores de riesgo importantes relacionados con la morbilidad neonatal como la EMH o SDR, sepsis tardía y las desaturaciones frecuentes en el neonato hasta la segunda semana de vida, desaturaciones relacionadas con apneas que ameritan apoyo de alguna fase de ventilación. De las intervenciones médicas encontramos asociadas estadísticamente significativas a la aplicación de surfactante, administración de esteroides posnatales, múltiples transfusiones sanguíneas superiores a cinco, estancia hospitalaria prolongada más de 45 días. Con una fuerza de asociación importante encontramos la displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, patologías relacionadas propiamente con la prematurez de los RN y no participan en la génesis de la ROP.

Bibliografía

1. Flynn JT, O'Grady GE, Herrera J, Jusliner BJ, Cantotina S, Milain W. Retrolental fibroplasia 1. Clinical observations. Arch Ophthalmol. 1977;95:217-23.
2. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, et al. Retinopathy of prematurity induced blindness: birth weight specific survival and the new epidemic. Pediatrics. 1990;86:405-12.
3. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Am J Ophthalmol. 1942;25:203-6.
4. American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2001;108:809-11.
5. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2005;34:169-78.
6. Lappi M. Retinopathy of prematurity in southern Finland. Acta Ophthalmol Suppl. 1993;210:56-8.
7. Chaudhari S, Patwardhan V, Vahadilla U, Kadam S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a Tertiary Care Center – Incidence, risk factors and outcome. Indian Pediatrics. 2009;46:219-24.
8. Darlow BA, Horwood LJ, Clemett RS. Retinopathy of prematurity risk factors in a prospective population-based study. Paediatr Perinat Epidemiol. 1992;6:62-80.
9. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yonn YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. Paediatr Perinat Epidemiol. 2004;18:130-4.
10. Smith J, Spurrier N, Goggin M. Retinopathy of prematurity in South Australian neonatal intensive care unit. Aust N Z Ophthalmol. 1995;23:49-54.
11. Haugen OH, Markestad T. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in the western part of Norway. A population-based retrospective study. Acta Ophthalmol Scand. 1997;75:305-7.
12. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. Br J Ophthalmol. 2008;92:320-5.
13. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al.; CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. Arch Ophthalmol. 2002;120:1470-6.
14. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group – Multicentre trial for retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1993;100:230-7.
15. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson KL. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol. 1986;102:1-6.

16. Maheshwari R, Kumar H, Paul VK, Singh M, Deorari AK, Tiwari HK. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi. *Natl Med J India*. 1996;9:211-4.
17. Rekha S, Battue RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Indian Pediatrics*. 1996;33:999-1003.
18. 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.
19. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med*. 2000;9:131-5.
20. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:709-17.
21. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD001146.
22. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD001144.
23. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD001145.
24. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – A 30-year perspective. *Biol Neonate*. 2005;88:228-36.
25. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatology*. 2006;26(Suppl):46-50.
26. Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology*. 1987;94:630-8.
27. Bancalari AM, González RR, Vásquez CC, Pradenas KI. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Rev Child Pediatr*. 2000;71(2):51-61.
28. Tin W, Milligan DWA, 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:F106-10.
29. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000;214:131-5.
30. Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, Fritz S, Strong NP. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:420-4.
31. Termote J, Schalij-Delfos NE, Brouwers HA, Donders AR, Cats BP. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatric Ophthalmol & Strabismus*. 2000;37:142-8.
32. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:618-20.