

Cambios en polo posterior en retinopatía del prematuro avanzada: serie de casos

Zepeda-Romero L. Consuelo, Gutiérrez-Padilla José Alfonso, Aguilar-Rodríguez Fernando, Muñoz-Ruvalcaba Daysi Karina, Pérez Rulfo-Ibarra Daniel, Márquez-González Rosa María y Aguilar-Jiménez Isur Salvador.

Autor para correspondencia

Dr. Fernando Aguilar-Rodríguez. Clínica de Retinopatía del Prematuro, Hospital Civil de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: fer_31@hotmail.com

Palabras clave: Retinopatía del Prematuro, angiografía con fluoresceína.

Keywords: Retinopathy of Prematurity, Fluorescein Angiography.



Cambios en polo posterior en retinopatía del prematuro avanzada: serie de casos

Zepeda-Romero LC^a, Gutiérrez-Padilla JA^b, Aguilar-Rodríguez F^a, Muñoz-Ruvalcaba DK^a, Pérez Rulfo-Ibarra D^c, Márquez-González RM^b, Aguilar-Jiménez IS^b

Resumen

Introducción

La angiografía con fluoresceína es una herramienta importante en la evaluación de las patologías de la retina, principalmente porque permite una visualización más completa de las alteraciones vasculares. Aunque esta técnica se ha empleado en casos de retinopatía del prematuro para describir las alteraciones presentadas por la patología, no se han descrito hallazgos en el polo posterior. El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos fluorangiográficos de retinopatía del prematuro en el polo posterior, que usualmente no son evidentes durante la oftalmoscopia indirecta.

Material y Métodos

Se seleccionaron casos de retinopatía, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, para exploración oftálmica bajo anestesia intravenosa general antes de la fotocoagulación con láser. La dilatación pupilar máxima se logró mediante la administración de gotas oftálmicas que contenían tropicamida 0,8% y fenilefrina 5% en ambos ojos. Se usó una unidad de angiografía con fluoresceína equipada con RetCamII para tomar imágenes en color de alta definición y realizar la angiografía con fluoresceína con administración de fluoresceína intravenosa al 10%.

Resultados

La serie estuvo compuesta por 7 pacientes > 35 semanas de edad postmenstrual. Se encontraron cambios en el polo posterior, tales como micro aneurismas, mechones vasculares, edema macular, red fibrovascular pre-retinal, dilataciones capilares y oclusiones.

Discusión

Los cambios posteriores del polo están presentes en pacientes con retinopatía del prematuro avanzada, mismos que pueden ser identificados a través de angiografía con fluoresceína, lo que permite una mejor comprensión y evaluación de la patología.

Palabras clave: *Retinopatía del Prematuro, angiografía con fluoresceína.*

a.Clinica de Retinopatía del Prematuro, Hospital Civil de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México

b.Unidad de Cuidados intensivos neonatales UCINEX, Hospital Civil de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

c.Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

Autor para correspondencia

Dr. Fernando Aguilar-Rodríguez. Clínica de Retinopatía del Prematuro, Hospital Civil de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: fer_31@hotmail.com

Changes in posterior pole of the retina in advanced retinopathy of prematurity identified by angiography with fluorescein: case Series.

Abstract

Introduction.

Angiography used with fluorescein is a powerful tool in the evaluation of retina pathologies, especially because it allows a complete visualization of vascular alterations. Even though this technique has been used to describe alterations in retinopathy of prematurity before, it has not been used to describe findings in the posterior pole. This study was presented with the objective to describe findings in angiography with fluorescein in retinopathy of prematurity in the posterior pole, which are not commonly visualized in indirect ophthalmoscopy.

Material and Methods.

Cases of retinopathy of prematurity were selected from neonatal intensive care unit to be submitted to an ophthalmic evaluation under general intravenous anesthesia before laser photocoagulation. Maximal pupillary dilation was achieved with ophthalmic drops containing tropicamide 0.8% and fenilefrine 5% in both eyes. An angiography equipped with RetCamll was used to take image sin high color definition and to perform the angiography with fluorescein intravenously at 10%.

Results.

The series was composed of 7 patients that were over 35 weeks in gestational age. Changes in the posterior pole, such as aneurysms, vascular threads, macular edema, pre-retinal fibrovascular red, capillary dilation and occlusions.

Discussion.

Changes in the posterior pole were present in patients with advanced retinopathy of prematurity, which were identified through angiography. This allows for a better comprehension and evaluation of the pathology.

Key Words: Retinopathy of Prematurity, Fluorescein Angiography.

Introducción

La angiografía con fluoresceína (AF) ha sido un recurso fundamental para la descripción, comprensión y desarrollo de los criterios terapéuticos y diagnósticos de las enfermedades de la retina, que se ha utilizado en recién nacidos prematuros desde la década de los 70¹, pero no fue sino hasta el desarrollo de la tecnología digital moderna que este recurso estaba al alcance de las UCIN. Ya se ha descrito que es una técnica segura y útil para identificar los cambios a través de la opacidad de los medios discretos, además de identificar las zonas con desarrollo vascular o isquemia, los cambios vasculares que aún no son clínicamente aparentes y la respuesta al tratamiento²⁻⁶; también se ha descrito como útil en la detección temprana y el tratamiento, así como los signos de regresión.^{7,8}

Pacientes y métodos

De abril de 2013 a mayo de 2014, se seleccionaron pacientes con ROP severa ingresados en la UCIN y posteriormente fueron sometidos a exploración oftálmica bajo anestesia general IV y AF, antes de ser tratados con fotocoagulación con láser.

En nuestra institución, la práctica de AF antes del tratamiento con fotocoagulación con láser es un procedimiento establecido y tiene la aprobación del comité de ética, así como el consentimiento informado de los padres del

paciente.

Procedimiento anestésico

Los pacientes fueron ingresados en la UCIN 12 horas antes del procedimiento de fotocoagulación para la evaluación clínica y médica por un neonatólogo. Después de colocar el catéter de vena periférica, se monitorizaron los signos vitales, se llevó a cabo la inducción después de la oxigenación por un anestesiólogo pediátrico, con máscara facial y equipo "Jackson-Reese", administrando fentanilo intravenoso (IV) a 1,5 a 2 µg/kg de peso corporal, seguida de propofol IV 3 mg/kg de peso corporal (mg/kg), suministrando atropina a 20 µg/kg a aquellos pacientes cuya FC era inferior a 120 latidos por minuto o que mostraban rigidez pupilar. A los 30-60 segundos después de la apnea establecida, se realizó una laringoscopia directa con una cuchilla Miller 0-1, introduciendo un tubo endotraqueal francés de 3 a 4 con una cánula asegurada. El procedimiento continuó con ventilación manual o mecánica e infusión de propofol a 150-200 µg/kg/min, manteniendo SpO₂ > 90% y FC > 120 latidos por minuto, reportando signos vitales cada 5 minutos y aceptando un cambio del 20% normal. Durante este período, se administró paracetamol una dosis única de 15 mg/kg de peso corporal y una dosis única de dexametasona a 0,2 mg/kg. El oftalmólogo notificó al anestesiólogo 15 minutos antes del tiempo estimado de conclusión con el fin de suspender la

infusión de propofol, continuando con el soporte de ventilación durante 10-15 minutos hasta que se produjera respiración espontánea y extubando al paciente después de la aspiración de cualquier secreción, se utilizó una cánula nasal o máscara facial para mantener una $SpO_2 > 90\%$.

Técnica de angiografía con fluoresceína

Se aplicaron gotas oftálmicas de tropicamida 0,8% y fenilefrina al 5% en ambos ojos, 30 minutos antes del procedimiento. Con el paciente bajo anestesia general, usando el espéculo de los ojos y después de aplicar gel oftálmico, se tomaron imágenes del color de la retina y del AF con un equipo RetCamII después de una inyección de 0,1 ml/kg de fluoresceína al 10% en una vena periférica, seguido de 3 ml de solución salina isotónica. Se tomaron imágenes del ojo derecho mientras que el globo ocular izquierdo recibió ligera compresión digital sobre el párpado durante aproximadamente 30 segundos; esto se realizó para evitar la fuga de fluoresceína en la cámara anterior, y lograr así una mejor visualización. Una vez fotografiado, se detuvo la compresión y se tomaron imágenes del ojo izquierdo. El ojo derecho también se mantiene bajo compresión digital en caso de que se inyecte una segunda dosis de fluoresceína.

Descripción de los casos

Caso 1

Recién nacido (RN) femenino de 1.165 gr, nacido a través de cesárea a 35 EPM de una madre de 39 años de edad, fue referido a nuestro servicio a las 40 semanas de EPM para la evaluación oftálmica. A través de la exploración indirecta de oftalmoscopia, el paciente presentó ROP posterior agresiva en la zona de la retina I. Veinticuatro horas después, se realizó AF y posteriormente recibió tratamiento láser en ambos ojos por un oftalmólogo pediátrico experimentado.

Durante la AF, se observaron múltiples áreas libres capilares, derivaciones arteriovenosas (A-V), mechones neovasculares y microaneurismas con y sin fuga. La zona avascular foveal fue respetada, pero rodeada de fuga en el capilar dilatado (Figura 1A, B). 8 días después del tratamiento con láser, se observó una mejoría significativa de la tortuosidad vascular, así como la remisión de la mayoría de los mechones neovasculares y los microaneurismas. También se observó una red prerretiniana hiperfluorescente fibrovascular con fuga (Figura 1C, D).

En una exploración de seguimiento 15 días después del procedimiento con láser, se observó mejoría de la tortuosidad vascular y de los microaneurismas, pero la red fibrovascular todavía estaba presente, esta vez sin datos clínicos o fluorangiográficos de tracción retiniana o fuga en el área macular. Después de 30 días, la red prerretiniana regresó casi completamente; también se identifica una pequeña área avascular no amplificada y se identifica un nuevo vaso que crece en el vítreo en el área macular (Figura 1E, F).

Caso 2

RN femenino de 2.200 gr, nacido a través de cesárea a 35 EPM de una madre diabética de 39 años, fue referido a nuestro servicio a las 38 semanas de EPM para evaluación

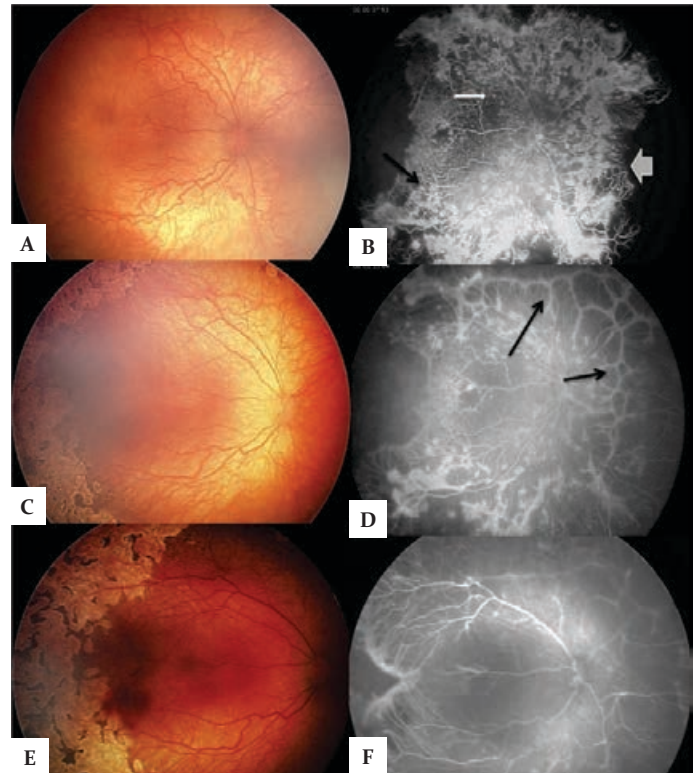


Figura 1. Caso 1, Ojo derecho. (A) Desarrollo vascular en zona I, AP-ROP. (B) Áreas sin capilares y comunicaciones A-V, mechones neovasculares y dilataciones capilares con fuga de fluorescencia. (C) a 8 días de tratamiento láser, mejora significativa de tortuosidad vascular. (D) a 8 días de tratamiento láser remisión de la mayoría de neovasos, microaneurismas y una red fibrovascular con fuga. (E) Imagen a color después de 30 días (F) Pre-retinal casi completamente involucionado.

oftálmica. La evaluación del fundus oftálmico mostró ROP híbrido en la zona posterior II, con más enfermedad; 24 horas después, se realizó AF, seguida por fotocoagulación con láser en ambos ojos. La AF mostró múltiples áreas libres capilares, puentes arteriovenosos (AV), mechones neovasculares y microaneurismas sin derrame alrededor de los vasos. Una semana después el paciente fue evaluado de nuevo a través de oftalmoscopia indirecta y AF, mostrando remisión de enfermedad de plus, mechones neovasculares y microaneurismas.

Caso 3

RN femenino de 1.240 gr, nacido de un embarazo gemelar a las 31.5 semanas de edad, fue remitido a nuestro servicio 6 semanas después (37 semanas de EPM) para la evaluación oftálmica. La fundoscopia oftálmica mostró ROP etapa 4A con desprendimiento marginal de retina en la zona posterior II, con micro aneurismas a lo largo de la trayectoria de la arcada temporal inferior; 24 horas después, se realizó AF, seguida por fotocoagulación con láser en ambos ojos.

La AF mostró hallazgos previamente no identificados clínicamente, como la fuga en el reborde fibrovascular entre la retina vascular y avascular, el reborde venoso y los puentes A-V, y los microaneurismas con y sin fuga en el polo posterior. En la zona perifoveal se identificó un círculo de puntos hiperfluorescentes en un patrón de "collar de perlas" (Figura 2). 6 días más tarde, antes de la vitrectomía, la exploración oftálmica y la AF mostró remisión de la enfermedad además

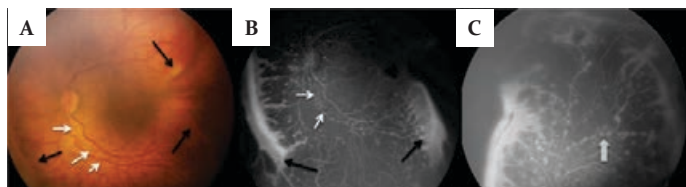


Figura 2. Caso 3, Ojo izquierdo. (A) Tortuosidad vascular, desprendimiento de retina nasal y temporal, sin afectación macular y microaneurismas en arcada temporal inferior. (B) AF mostrando el polo posterior y el sector inferior. (C) Hiperfluorescencia en la borde, microaneurismas en el polo posterior y área perifoveal con manchas hiperfluorescentes, en patrón de "collar de perlas", puentes fibrovasculares, comunicaciones A-V, y micro aneurismas con fuga.

de disminución significativa del recuento de micro aneurismas y de manchas hiperfluorescentes perimaculares, así como la progresión del desprendimiento de retina nasal y temporal.

Caso 4

RN femenino de 1.350 gr, nacido a las 30 semanas de EPM de una madre de 35 años, fue referido a nuestro servicio a las 40 semanas de EPM para la evaluación oftálmica. La fundoscopia oftálmica mostró afectación de 10 horas de reloj de manecillas de ROP etapa 3 en la zona anterior II, sin más enfermedad, en ambos ojos. 24 horas más tarde, antes de la fotocoagulación con láser, la AF mostró fugas y los mechones neovasculares en la unión entre la retina vascular y la retina avascular, pocos microaneurismas sin filtración y lesiones tipo "palomitas de maíz". Se realizó fundoscopia oftálmica 6 días más tarde, mostrando mejoría clínica.

Caso 5

RN masculino de 1.510 gr, nacido a las 32 semanas de EPM de una madre de 25 años, fue referido a nuestro servicio a 36.5 semanas de EPM para la evaluación oftálmica. La evaluación fundoscópica mostró ROP agresiva posterior en la zona I de ambos ojos con hemorragias prerretinales y perifoveales. 24 horas después, se realizó AF, seguida por fotocoagulación con láser en ambos ojos.

La AF mostró puentes A-V en el polo posterior y lazos vasculares sin perfusión, tortuosidad vascular, fuga distal, microaneurismas y mechones neovasculares. En el área perifoveal se observó una fuga de fluoresceína, rodeada por áreas de bloqueo correspondientes a las hemorragias clínicamente identificadas (Figura 3). Posteriormente, el paciente fue trasladado a otra institución.

Caso 6

RN masculino de 1.050 gr, nacido a las 29 semanas de EPM de una madre de 17 años, fue referido a nuestro servicio

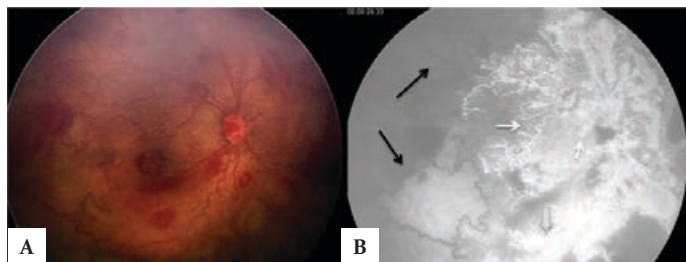


Figura 3. Caso 5, Ojo derecho. (A) desarrollo vascular hasta zona I, hemorragias que comprometen área perifoveal. (B) Puentes A-V, cierres vasculares en región temporal, tortuosidad vascular, fuga distal, microaneurismas, mechón neovascular y área perifoveal con fuga rodeada de bloqueo.

a 36.5 semanas de EPM para evaluación oftálmica. La fundoscopia oftálmica mostró ROP agresiva posterior (AP-ROP) en la zona anterior II.

Después de 24 horas, antes de la fotocoagulación con láser, la AF mostró en el poste posterior puentes A-V, áreas libres capilares, mechones neovasculares y microaneurismas. Después de un mes, se observó una buena respuesta al tratamiento en el ojo derecho. El ojo izquierdo avanzó hasta la etapa 5 de ROP.

Caso 7

RN femenino de 1.050 gr, nacido a las 34 semanas de EPM, fue referido a nuestro servicio a las 38 semanas de EPM para evaluación oftálmica. La fundoscopia mostró la zona I AP-ROP. 24 horas después, se realizó la AF, seguida por fotocoagulación con láser en ambos ojos. La AF mostró puentes A-V en el polo posterior, áreas libres capilares, mechones neovasculares y microaneurismas. Posteriormente, el paciente fue trasladado a otra institución.

Discusión

Esta breve serie incluye a niños con ROP avanzada atendidos en unidades de cuidados intensivos sin monitoreo adecuado de la saturación de oxígeno, la mitad de ellos nacidos a > 32 semanas de EPM, presentado para el primer examen oftálmico a > 35 de EPM. La AF mostró múltiples hallazgos que no fueron evidentes en el examen clínico, y que no han sido previamente descritos en la evolución de la retinopatía del prematuro. Estos hallazgos podrían alertar sobre la necesidad de vitrectomía temprana, o sobre el riesgo de uso intraocular anti Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) en estos pacientes.

Los hallazgos en el polo posterior, como los microaneurismas y los mechones neovasculares, aportan datos que permiten comprender los mecanismos asociados a la progresión y el pobre resultado visual en estos pacientes^{9,10}. Estos hallazgos no han sido identificados en informes previos de casos de ROP de tipo 1¹⁻⁸. Las alteraciones clásicas se han descrito usualmente en la unión entre la retina vascular y avascular. Se han descrito algunos hallazgos en evaluación con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT, por sus siglas en inglés) de dominio espectral en casos de ROP avanzada, que identifican la presencia de estructuras prerretinales fibrovasculares cercanas al nervio óptico y los senderos vasculares, la retinosquiasis y el desprendimiento de retina, hasta ahora sin correlación fluorangiográfica¹¹⁻¹³.

A diferencia de los pacientes reportados en la serie de casos explorados con OCT, los pacientes atendidos en nuestra institución presentan edad gestacional más antigua, lo que dificulta explicar estos cambios en asociación con restos hialoides o regresión incompleta; Es lógico asociar estos hallazgos a la evolución natural y progresión de la enfermedad.

Se ha comprobado que los microaneurismas están presentes principalmente en el polo posterior, como se representa en los casos 3 y 4; Los mechones neovasculares fueron identificados tanto en el polo posterior como en las zonas más periféricas. Este último podría estar relacionado

con los diferentes mecanismos de desarrollo vascular en las diferentes zonas de la retina, incluida la zona foveal avascular¹⁴.

La presencia de micro-aneurismas, hemorragias retinianas, edema macular e isquemia son hallazgos descritos en múltiples patologías de la retina, como la retinopatía diabética, en la que toman el nombre de retinopatía de fondo, y su presencia ha demostrado aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad¹⁵. En el caso específico de ROP, la aparición de estas lesiones parece ocurrir después de los cambios neovasculares, como se observa en esta serie de casos, y no antes de una fase proliferativa como en el caso de la retinopatía diabética.

A pesar de que sólo algunos aneurismas micro son clínicamente visibles (Figura 2A), algunos se manifiestan sólo como un punteado discreto blanco; por ejemplo, en el área perimacular (Figura 1A). Las alteraciones maculares han sido previamente descritas en ROP^{9,11}, y en esta serie particular de pacientes ha sido difícil relacionarlas con un mecanismo común, algunas presentadas como pequeñas manchas hiperfluorescentes, organizadas en forma circular alrededor de la fovea (Figura 2B) en ambos ojos, con el mismo patrón simétrico de 'collar de perlas', y otros mostraron cambios que podrían estar relacionados con edema macular (Figura 1). Uno de los casos sugirió la presencia de retinosquias con hemorragia perifoveal y fuga de fovea (Figura 3).

Tras el tratamiento con láser, en los casos con seguimiento en nuestra institución, se identificó la regresión de la tortuosidad, así como la disminución de la fuga en la unión entre la retina vascular y avascular, lo que se esperaba, pero también una disminución significativa en el recuento de micro aneurisma En el polo posterior y en el área perifoveal. Inesperadamente, en el caso no. 2 se observó el desarrollo de una red fibrovascular prerretiniana 7 días después del tratamiento con láser, identificado por AF a pesar de la aparente mejoría clínica, que retrocedió después de un mes desde el tratamiento con láser.

Las principales manifestaciones clínicas de ROP se concentran en la unión de la retina vascular y avascular. Aunque el proceso isquémico ocurre principalmente en la zona avascular, el polo posterior no está libre de la influencia de factores de crecimiento o cambios isquémicos, que podrían necesitar más tiempo para desarrollarse o una edad posterior a la concepción para manifestarse como ROP de fondo. Es necesario realizar más estudios para correlacionar los cambios fluoroangiográficos con Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (SD-OCT) en el momento del diagnóstico y a lo largo de la evolución, para definir el valor pronóstico de estos hallazgos.

En México, una gran proporción de UCIN sufren la falta de pruebas diagnósticas para ROP, por lo tanto, muchos casos son remitidos a nuestra institución en una etapa avanzada para el cribado y la evaluación¹⁶. Las limitaciones de esta serie son: un número muy pequeño de casos, todos ellos transferidos de diferentes instituciones con diversos niveles de atención neonatal, dificultando así la correlación de los hallazgos identificados y la información adecuada sobre la oxigenoterapia y patologías asociadas.

En conclusión, este estudio demuestra que, a pesar de la etapa avanzada y mal pronóstico implicado, la AF puede ofrecer información que es clínicamente indetectable, y guiar en la toma de decisiones terapéuticas más precisas, y añade un conocimiento importante para la comprensión de la patogénesis ROP.

Descrita clásicamente como una patología que afecta a la retina periférica con cambios neovasculares, las etapas avanzadas de la ROP comprenden cambios en el polo posterior, como lo demuestra esta breve serie de casos. Con diferentes secuencias y tiempos de inicio, las retinopatías isquémicas, ROP incluidas, parecen compartir las mismas manifestaciones en su evolución.

Referencias bibliográficas

- Cantolino SJ, O'Grady GE, Herrera JA et al. Ophthalmoscopic monitoring of oxygen therapy in premature infants. Fluorescein angiography in acute retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1971;72(2):322-31.
- Lepore D, Molle F, Pagliara MM, et al. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2011;118(1):168-75.
- Purcaro V, Baldascino A, Papacci P, et al. Fluorescein angiography and retinal vascular development in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;26(15):1563.
- Guagliano R, Barillà D, Bertone C, et al. Fluorescein angiography-based diagnosis for retinopathy of prematurity: expert-non expert comparison. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(6):881-886.
- Zepeda-Romero LC, Oregon-Miranda AA, Lizarraga-Barrón DS, et al. Early retinopathy of prematurity findings identified with fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(9):2093-7.
- Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, et al. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009;116(7):1377-82.
- Ng EY, Lanigan B, O'Keefe M. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006;43(2):85-90.
- Azad R, Chandra P, Khan MA, et al. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45(1):36-9.
- Wallace DK, Kylstra JA, Greenman DB, et al. Significance of isolated neovascular tufts ("popcorn") in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1998;2(1):52-6.
- Hindle NW. What is popcorn? *J AAPOS* 1998;2(4):193-4.
- Maldonado RS, O'Connell R, Ascher SB, et al. Spectral-domain optical coherence tomographic assessment of severity of cystoid macular edema in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(5):569-78. Erratum in: *Arch Ophthalmol.* 2012;130(8):1059.
- Chavala SH, Farsi S, Maldonado R, et al. Insights into advanced retinopathy of prematurity using handheld spectral domain optical coherence tomography imaging. *Ophthalmology* 2009;116(12):2448-56.
- Lee AC, Maldonado RS, Sarin N, et al. Macular features from spectral-domain optical coherence tomography as an adjunct to indirect ophthalmoscopy in retinopathy of prematurity. *Retina* 2011;31(8):1470-82.
- Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):46-59.
- Scanlon PH, Stratton IM, Histed M, et al. The influence of background diabetic retinopathy in the second eye on rates of progression of diabetic retinopathy between 2005 and 2010. *Acta Ophthalmol* 2013;91(5):e335-9.
- Zepeda-Romero LC, Gutierrez-Padilla JA, De la Fuente-Torres MA, Angulo-Castellanos E, Ramos-Padilla E, Quinn GE. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in Mexico: need for effective programs. *JAAPOS.* 2008;12(3):225-6.