

Severidad de la retinopatía del prematuro y oxígeno administrado*

Mario Alfonso Nájera-Covarrubias, Eva Camerina López-Díaz Barriga, Kenneth Wright

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la disminución del oxígeno administrado afecta la severidad de la retinopatía del prematuro (RP) y la necesidad de láser en prematuros.

Método: Estudio retrospectivo de prematuros <1500 g. y comparación de con grupos VON y Cryo-Rop.

Resultados: Se revisaron los expedientes de 488 prematuros con edad gestacional promedio de 28 semanas y peso al nacer promedio de 1009 g. Posterior a la disminución del SpO₂ (85-95%), la incidencia de la RP severa disminuyó drásticamente (12.5% vs. 4%, p= 0.0077), así como la necesidad de láser (7.5% vs. 0%, p=0.0047), mientras VON fue estable (RP severa = 10.2% vs. 10.4%, p=0.9769; láser = 5.5% vs. 6.25%, p=0.8112). La sobrevida y el estado general mejoraron.

Conclusiones: La severidad de la RP puede disminuirse al reducir el oxígeno administrado sin comprometer el estado general.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro (RP), prematuridad, oxígeno, reducción de oxígeno, nivel de saturación de oxígeno por oximetría de pulso (SpO₂).

SUMMARY

Purpose: To determine whether curtailment of supplemental oxygen reduces the incidence of severe retinopathy of prematurity (ROP) and need for laser.

Methods: Retrospective study of preemies <1.500 g comparing data with VON and Cryo-Rop groups.

Results: A total of 488 preemies with average gestational age of 28 weeks, average birth weight: 1.009 g. After curtailment of SpO₂ (85-95%) the incidence of severe significantly decreased (12.5% vs. 4%, p=0.0077), also the need for laser diminished (7.5% vs. 0%, p=0.0047). Meanwhile, VON was stable: (Severe ROP: 10.2% vs. 10.4%, p=0.9769, and laser ROP: 5.5% vs. 6.25%, p=0.8112). Infant survival and systemic outcomes improved.

Conclusions: Severity of ROP can be reduced by early curtailment of supplemental oxygen without compromising systemic outcomes.

Key words: Retinopathy of prematurity (ROP), prematurity, oxygen, curtailed oxygen, oxygen saturation level by pulse oxymetry (SpO₂).

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (RP) es una enfermedad de la retina que ocurre en bebés prematuros (1, 2). Continúa siendo una de las principales causas de ceguera y discapacidad en el mundo, con un aumento en su incidencia en países en desarrollo, especialmente aquellos que tienen un incremento en la sobrevida de prematuros con muy bajo peso al nacer (VLBW de sus siglas en ingles) (3). Se estima que de 300 a

500 infantes presentan ceguera por RP en los Estados Unidos de Norteamérica cada año (2). Los estadios moderados de la RP, por lo general, sufren regresión sin pérdida visual significativa; sin embargo, los estadios severos se asocian frecuentemente con cicatrices retinianas y desprendimientos de retina que frecuentemente resultan en ceguera permanente (4-7). Los prematuros de muy bajo peso al nacer (<1000 g.) son más susceptibles a desarrollar RP severa y ceguera (7-13). La incidencia de RP en prematuros con peso al nacer <1250 g. es de 65%, y de más de 80% en aquellos con peso

Department of Pediatric Ophthalmology & Adult Strabismus, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA.
presentado en el XXVI Congreso Mexicano de Oftalmología, Veracruz, 7 a 11 de agosto de 2004.

*Trabajo

<1000 g. (10, 12). El estadio umbral (threshold) es un estadio severo de la RP que ocurre en aproximadamente en 6% de los prematuros de muy bajo peso al nacer (7, 10, 12, 14, 15). Se estima que anualmente 1300 niños reciben tratamiento para umbral de RP en los Estados Unidos (2). Incluso con tratamiento (láser o crioterapia), cerca de 30 a 40% de los pacientes con estadio umbral tendrán una visión pobre, menor o igual a 20/200, y cicatrización retiniana que puede acompañarse de desprendimiento de retina, pliegues maculares y tracción macular (7, 16). Reportes recientes de un estudio a largo plazo de prematuros tratados con láser encontró una incidencia de 20% de resultados anatómicos desfavorables con visión de 20/60 o menor en 57% de los casos, y de 20/200 o menor (ceguera legal) en 38% (17, 18). Por lo tanto, aun en las mejores manos, los prematuros con RP en estadio umbral, aun con el mejor tratamiento, tienen un pobre pronóstico visual, con menos de 50% de ellos con una visión legalmente aceptada para manejar en los Estados Unidos, y con casi 40% de ellos con ceguera legal (17).

En la década de 1950, la RP fue considerada como la causa más común de ceguera en niños de edad escolar (19, 20). Diversos estudios mostraron que las altas concentraciones de O₂ administrado a prematuros producían la RP severa, y que la disminución del O₂ administrado en las unidades de cuidados intensivos reducía la incidencia de ceguera por RP (21-27). Además, se describió un modelo animal para RP, demostrando que el O₂ elevado producía vasoconstricción en vasos retinianos, es decir, la primer fase de la RP (28). La disminución del O₂ en esa década redujo la incidencia de RP severa; sin embargo, resultó en un incremento de la mortalidad y del daño cerebral de bebés prematuros (29). Se estimó que por cada caso de ceguera por RP que se previno, murieron 16 prematuros (29). Debido a la gran mortalidad y morbilidad consecutivas, en la década de 1960 se volvieron a incrementar las dosis de O₂ administrado a prematuros, volviendo a mejorarse los índices de mortalidad-morbilidad, pero también incrementando los de la RP (19, 20, 30). En 1992, Flynn describió la asociación entre la incidencia y severidad de la RP con el tiempo de exposición a niveles arteriales de O₂ de 80 mmHg o mayores (31). Estudios de fisiología indican que los altos niveles de O₂ provocan vasoconstricción y RP en la retina inmadura de animales (28, 32-34). Estudios recientes confirman la importancia de monitorizar la saturación de O₂ durante los periodos neonatales tempranos (31, 35).

En el útero, la PaO₂ fetal es de alrededor de 23 mmHg (hipoxia fisiológica fetal), en comparación con la del bebé a término o del adulto que son de alrededor de 80 a 90 mmHg. Esta hipoxia fisiológica estimula la producción de factor endotelial vascular retiniano (VEGF), el cual promueve el desarrollo vascular normal de la retina inmadura (36-40). Los niveles bajos de O₂ tisular estimulan su producción, mientras que los niveles altos la inhiben. La administración de O₂ suplementario elevado de manera tardía en cuidados intensivos (STOP-ROP) se sugirió pudiera inhibir la producción del VEGF con la esperanza de reducir la RP severa (41-43). Desafortunadamente este protocolo no ha demostrado efectividad y resultó en un incremento de las enfermedades

pulmonares en los prematuros.

Si el prematuro es expuesto a concentraciones elevadas de O₂ en etapas neonatales tempranas, éstas inhiben la producción de VEGF (37, 38, 40, 44). Como consecuencia, se retrasa el crecimiento vascular en la retina inmadura, con constricción vascular (36-39, 45). Esto resulta en una suspensión de la vascularización normal con vasoconstricción e isquemia de la retina (28, 33, 34, 36, 38, 45). La isquemia prolongada produce un aumento en la producción de VEGF (37-40, 44). Si el área de retina inmadura es pequeña, el VEGF estimulará el crecimiento de vasos normales en el área avascular (regresión de la RP), en el mejor de los casos. Pero en el peor de los casos, si el área inmadura es grande, el VEGF estimulará la formación de anastomosis arteriovenosas en el borde entre el área vascularizada y la no vascularizada (RP: estadios 1 y 2) (37-40, 44). Posteriormente los niveles aumentados de VEGF provocarán neovascularización, dilatación y tortuosidad vascular (estadios 3 y plus) e, incluso, rubeosis iridis, con las consecuencias de proliferación fibrovascular, cicatrización y desprendimiento de retina (estadios 4 y 5) (28, 34, 36-39, 45). Otros factores que pueden participar son la hormona del crecimiento y el factor semejante a insulina, que permiten una inducción máxima del crecimiento vascular por VEGF (46-48).

Los objetivos de este estudio son: 1. Evaluar el efecto de la disminución del O₂ suplementario en la reducción de la RP severa en bebés de muy bajo peso al nacer (<1500 g.); 2. Evaluar las consecuencias sobre el estado sistémico de los prematuros; y 3. Encontrar su utilidad como medida preventiva para tratar de disminuir y evitar los estadios severos de la RP. Además comparamos nuestros resultados con los datos reportados por la Red de Vermont Oxford (VON) y con el clásico estudio de Cryo-ROP. Como comentario adicional observamos que, previo a la aplicación de nuestro protocolo en abril de 1998, nuestro hospital tenía una incidencia de RP severa con la consiguiente necesidad de tratamiento con láser para RP, mayor a la reportada por el promedio nacional en los Estados Unidos, según reportes del VON y Cryo-ROP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio clínico retrospectivo y descriptivo con datos recolectados en los últimos 4 años (1997-2001), por revisión de los expedientes de bebés prematuros tratados en un centro neonatal de tercer nivel (Cedars-Sinai Medical Center (CSMC) en Los Ángeles, California, EUA). Los datos fueron colectados en tiempo real, guardados en una base de datos local, y enviados también a la base de datos de VON. Todos los prematuros fueron examinados por el personal médico del Departamento de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo. Se siguieron los protocolos de revisión de la Academia Americana de Pediatría (AAP) (59) y la Clasificación Internacional de RP (4). Los porcentajes de RP severa (estadios 3 y 4) se calcularon utilizando el número de casos diagnosticados como severos como el numerador, y considerando al número total de prematuros examinados como el denominador. Para el cálculo de los porcentajes de Tx láser, el número de pacientes

con este tratamiento fue el numerador. Los datos relacionados con los porcentajes de sobrevida también fueron analizados.

Se contrató una enfermera especializada en cuidados neonatales para que supervisara que todos los bebés elegibles al examen oftalmológico fueran revisados de acuerdo con los estatutos de la AAP y no perder ningún caso. Los exámenes oftalmológicos iniciaron entre las 4 y 6 semanas de edad de los prematuros (50). Se dilataron las pupilas con cyclomidril y mydriacil al 0.5%, una gota en ambos ojos en 2 ocasiones separadas por 5 minutos, aproximadamente 50 minutos antes del examen. El examen se hizo con oftalmoscopio indirecto y lupa de 20D, utilizando un blefaróstato para prematuro y con depresor escleral adecuado para prematuros. Cuando se identificó estadio 3, se solicitó además una interconsulta con retinólogo para confirmar la estadificación.

Se realizaron exámenes de revaloración cada 1 a 2 semanas, o incluso con mayor frecuencia dependiendo del estadio de la RP. Después de ser dados de alta, los prematuros fueron valorados en su desarrollo por el departamento de Progreso Clínico Infantil. El seguimiento oftalmológico se realizó por la consulta externa de oftalmología pediátrica y estrabismo.

El nuevo protocolo de monitorización de la disminución del O₂ administrado en prematuros de muy bajo peso al nacer durante las primeras semanas de vida se inició en nuestro hospital en abril de 1998. Incluyó el adiestramiento y educación en el tema de enfermeras, técnicos, médicos y todo el personal relacionado con el manejo de estos bebés en cuidados intensivos neonatales. El objetivo era retirar el uso de O₂ excesivo e innecesario, minimizar los cambios abruptos en el FiO₂ administrado, evitar periodos con SpO₂ >93-95% y prevenir grandes oscilaciones en la saturación del O₂. Los valores aceptados en la SpO₂ fueron de 85-95% para prematuros >32 semanas de edad gestacional, y de 85-93% para aquellos <32 semanas de gestación. Las alarmas de los monitores no debían cambiarse después del cambio en FiO₂. Cuando hubo necesidad de cambiar el FiO₂ por motivos de alta concentración de O₂, los cambios fueron hechos de manera gradual con no más de 2-5% de disminución cada vez para evitar hipoxias de rebote. Cuando hubo necesidad de aumentar la FiO₂, los médicos debían monitorizar al bebé al lado de su incubadora y restablecer la SpO₂ a los rangos permitidos tan pronto como fuera posible y una vez se encontrara estable el bebé; esto para evitar hiperoxias de rebote. Si se presentaban desaturaciones o apneas en los bebés se seguía el mismo procedimiento ya indicado.

RESULTADOS

Un total de 488 prematuros con <1500 g. de peso al nacer, fueron admitidos en nuestro hospital de 1997 a 2001. Por sexo, 47.9% fueron masculinos y 52.1% femeninos. La edad gestacional promedio al nacer fue de 28 semanas $\pm$ 2.55 (rango: 22-34 semanas).

La distribución por edad gestacional de 1998 a 2001 (n= 400 prematuros) fue: <25 semanas (6.7%), 25-27 semanas

(19.5%), 28-30 semanas (33.5%), 31-33 semanas (31.8%), y >33 semanas (8.5%). La distribución por edad gestacional de VON para 1998 a 2001 (n= 13325 prematuros) fue muy similar, sin una diferencia clínicamente significativa ($p = 0.9972$). El peso promedio al nacer fue de 1009 g $\pm$ 272.71 (rango: 430-1495 g.).

La distribución por peso al nacer para 1998 a 2001 fue: 401-500 g (3.7%), 501-750 g. (17.3%), 751-1000 g (21.8%), 1001-1250 g (27.5%), 1251-1500 g (29.8%). La distribución para VON, de 1998 a 2001, fue similar sin una diferencia clínicamente significativa ($p=0.9940$).

Los exámenes oculares fueron practicados en 379 (77.6%) de los prematuros de muy bajo peso al nacer. El porcentaje de exámenes oculares en VON fue más bajo (63%). La incidencia de RP severa (estadios 3 o 4) en el CSMC en 1997 antes del inicio de este protocolo era peor que la incidencia nacional de EUA reportada por VON de la siguiente manera: CSMC: 12.5% (10/80) vs. VON: 10.2% (1309/12765) ($p=0.7753$). La incidencia de RP umbral con tratamiento láser era también mayor: CSMC: 7.5% (6/80) vs. VON: 5.5% (710/12765) ($p=0.5730$).

Después de la implementación de este protocolo, la incidencia de RP severa disminuyó significativamente en el CSMC. Para estadios 3 o 4, de 1999 a 2001, fue de 4% (9/221) vs. 12.5% (10/80) en 1997 ($p=0.0077$). Mientras tanto, VON permaneció con estadísticas similares para 1998-2001: 10.4% (7367/70803) ($p=0.9769$).

La incidencia de RP umbral con tratamiento láser también disminuyó después de iniciar el protocolo: CSMC 1999-2001 0% (0/221) vs. 1997: 7.5% (6/80) ($p=0.0047$). Mientras tanto, VON permaneció de nuevo estable: VON 1998-2001 6.25% (4426/70803) ($p=0.8112$). Cryo-ROP mostró una incidencia de 7% de RP umbral, lo cual es similar a nuestra incidencia previa al inicio del protocolo ($p=0.8912$). Tras iniciarlo, CSMC tuvo una diferencia clínicamente significativa comparado a Cryo-ROP ($p=0.0079$).

La sobrevida infantil en CSMC mejoró ligeramente después de implementar el protocolo (1997: 80.43% vs. 1999-2001: 89.47%) ($p=0.0306$).

También otros parámetros sistémicos mejoraron, aunque no de manera significativa. La incidencia de mortalidad en prematuros de muy bajo peso al nacer en CSMC fue similar a la de VON (1998-2001): CSMC= 15.5% vs. VON= 16.2% ($p=0.9075$). La incidencia de hemorragia intraventricular severa (grados 3 y 4) disminuyó ligeramente comparada con VON, aunque no estadísticamente significativa: CSMC= 6.2% vs. VON= 7.6%, ($p=0.6921$). La incidencia de enfermedad pulmonar crónica (necesidad de O₂ administrado mas allá de los 28 días de vida) disminuyó discretamente: CSMC= 30.3% vs. VON= 38.3%, ($p=0.2333$). La incidencia de parálisis cerebral también disminuyó, con seguimiento de neurodesarrollo de al menos 12 meses (12-24 meses). Para bebés nacidos en 1998 fue de 13% (6/48); en 1999, 6% (3/49) ($p=0.2838$); en 2000: 5% (3/64) ($p=0.1346$). La incidencia de daño auditivo también disminuyó en CSMC: en 1998, 13% (6/48); en 1999, 8% (4/49) ($p=0.4876$); en 2000, 3% (2/64) ($p=0.0573$).

CONCLUSIONES

La disminución en las concentraciones de oxígeno administrado en prematuros reduce significativamente la incidencia de RP severa, así como la necesidad de tratamiento láser en prematuros. Antes de iniciar este protocolo, nuestro hospital tenía incidencias mayores de RP severa y necesidad de tratamiento láser, que el promedio nacional de los hospitales en EUA y constatamos una gran disminución en nuestra incidencia con repercusión estadísticamente significativa al comparar nuestros datos con la base de datos nacional y con los datos clásicos descritos por el estudio de Cryo-ROP. Además, constatamos que todas estas mejorías en las estadísticas de RP no afectaron el estado sistémico general de los prematuros, observándose incluso mejorías en las incidencias de morbi-mortalidad en todos los parámetros.

Por todo lo anterior concluimos que mantener las saturaciones de oxígeno en niveles relativamente bajos de manera temprana en el curso neonatal de los prematuros ayudará a disminuir la incidencia de RP, especialmente en sus estadios severos, sin afectar el estado sistémico y de desarrollo de los prematuros. De forma promisorio, la mejor monitorización del oxígeno administrado podrá reducir la incidencia de ceguera e incapacidad secundaria a RP en el mundo, por lo que nuestro estudio promete un nuevo horizonte en la prevención de este importante padecimiento mundial.

REFERENCIAS

- Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 1988; 33:1-16.
- Good WV, Gendron RL. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14:513-9.
- Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML y cols. Childhood blindness. *J Aapos* 1999; 3:26-32.
- An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1130-4.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 1/2-year outcome—structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:339-44.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:417-24.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:595-9.
- Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C y cols. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994; 331:753-9.
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E y cols. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 346:149-57.
- Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL y cols. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-40.
- Phillips J, Christiansen SP, Ware G, Landers S, Kirby RS. Ocular morbidity in very low birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:218-23.
- Tasman W. The natural history of active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1984; 91:1499-503.
- Vyas J, Field D, Draper ES, Woodruff G, Fielder AR y cols. Severe retinopathy of prematurity and its association with different rates of survival in infants of less than 1251 g birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F145-9.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:471-9.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:195-204.
- Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1110-8.
- Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF y cols. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002; 109:936-41.
- Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF y cols. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002; 109:928-34; discussion 35.
- Phelps DL. Vision loss due to retinopathy of prematurity. *Lancet* 1981; 1:606.
- Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States 1979. *Pediatrics* 1981; 67:924-5.
- Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25:203.
- Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants, II: report of cases-clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 1943; 29:36-53.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2:48.
- Patz A, Hoech L, de la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia: I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol* 1952; 35:1248.
- Lanman J, Guy L, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *JAMA* 1954; 155:223.
- Kinsey V. Retrolental fibroplasia: Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Trans Assoc Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1955; 59:15.
- Patz A. Mead Johnson award address: The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1957; 19:504.
- Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1219-28.
- Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet* 1973; 2:954-6.
- James S, Lanman JT. History of oxygen therapy and retrolental fibroplasia. Prepared by the American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn with the collaboration of special consultants. *Pediatrics* 1976; 57:591-642.
- Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W y cols. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992; 326:1050-4.

32. Chan-Ling T, Stone J. Degeneration of astrocytes in feline retinopathy of prematurity causes failure of the blood-retinal barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2148-59.
33. Penn JS, Henry MM, Wall PT, Tolman BL. The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:2063-70.
34. Robbins SG, Rajaratnam VS, Penn JS. Evidence for upregulation and redistribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors flt-1 and flk-1 in the oxygen-injured rat retina. *Growth Factors* 1998; 16:1-9.
35. 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: F106-10.
36. Chan-Ling T, Stone J. Retinopathy of Prematurity: origins in the architecture of the retina. *Progress in retinal research* 1993; 12:155-78.
37. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that 'physiological hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:1201-14.
38. Stone J, Itin A, Alon T, Pe'er J, Gnessin H y cols. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995; 15:4738-47.
39. Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J, Itin A, Gnessin H y cols. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:290-9.
40. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1217-28.
41. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105:295-310.
42. Flynn JT, Bancalari E. On supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *J Aapos* 2000; 4:65-6.
43. Hay WW, Jr., Bell EF. Oxygen therapy, oxygen toxicity, and the STOP-ROP trial. *Pediatrics* 2000; 105:424-5.
44. Tailoi CL, Gock B, Stone J. Supplemental oxygen therapy. Basis for noninvasive treatment of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:1215-30.
45. Chan-Ling T, Tout S, Hollander H, Stone J. Vascular changes and their mechanisms in the feline model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2128-47.
46. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F y cols. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science* 1997; 276:1706-9.
47. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F y cols. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999; 5:1390-5.
48. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL y cols. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:5804-8.

Cita histórica:

En 1870, mediante estudios anatómicos con tinciones, **Schwalbe** sugiere que existe comunicación libre entre la cámara anterior y las venas ciliares anteriores (*Schwalbe G. Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihre Begrenzungen. Arch Mikrosk Anat* 6:261, 1870).