



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**LA FOTOCOAGULACIÓN CON
LÁSER DE DIODO
EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO
RESULTADOS FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES
A LARGO PLAZO**

TESIS DOCTORAL

Anna Grabowska

Director: Dr. D. Jesús Peralta Calvo

Madrid, Noviembre 2012



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

D. Jesús Peralta Calvo, Profesor Asociado de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina, de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICA: que ha dirigido el trabajo titulado: “ **La fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro. Resultados funcionales y estructurales a largo plazo**”, realizada por **Anna Grabowska**. Una vez revisado considera que reúne los requisitos necesarios para su defensa y aprobación como Tesis Doctoral, si así los estima el Tribunal correspondiente.

Y para que conste donde proceda, firma la presente en Madrid, a 1 de noviembre de 2012.

El director de la Tesis Doctoral

Fdo: Dr.D.Jesús Peralta Calvo

Agradecimientos

Al director de mi tesis, el Dr. Peralta, por ser el origen de este trabajo, quien, con su apoyo, disponibilidad permanente y enseñanzas, ha transformado la realización de esta tesis, en una grata e inolvidable experiencia.

Al Dr. Abelairas por su labor al frente del Servicio de Oftalmología Infantil del Hospital La Paz, manteniendo el gran nivel de atención pese a las dificultades.

Al Dr. Pérez Rodríguez del Servicio de Neonatología del Hospital La Paz, agradezco la colaboración prestada en la aportación de los casos para este estudio.

Al Servicio de Bioestadística del Hospital la Paz, en especial a Mariana Díaz Almirón, por la ayuda en el análisis de los datos.

A todos los compañeros y residentes del Servicio de Oftalmología Infantil del Hospital La Paz, por su esfuerzo, dedicación y ayuda.

Al personal de enfermería y administrativo de la Consulta de Oftalmología Infantil del Hospital La Paz por su colaboración.

A Miguel, por el apoyo y la insistencia en la realización de este trabajo, sin el cual no hubiese sido posible.

A Miguel y a mi familia.

(Dla Miguela y dla całej mojej rodziny.)

Índice

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. APROXIMACIÓN A LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO.....	11
1.1.1. <i>Definición</i>	11
1.1.2. <i>Magnitud del problema</i>	11
1.1.3. <i>Historia</i>	12
1.1.4. <i>Fisiopatología</i>	14
1.1.5. <i>Clasificación</i>	17
1.1.6. <i>Regresión de la ROP</i>	20
1.2. PROTOCOLOS DE CRIBADO.....	22
1.3. FACTORES DE RIESGO Y SU PREVENCIÓN.....	25
1.3.1. <i>Bajo peso/inmadurez</i>	25
1.3.2. <i>Oxigenoterapia</i>	25
1.3.3. <i>Iluminación retiniana</i>	27
1.3.4. <i>Factores tisulares</i>	27
1.4. TRATAMIENTO DE LA ROP HASTA EL GRADO 3+.....	31
1.4.1. <i>Introducción</i>	31
1.4.2. <i>Crioterapia</i>	31
1.4.3. <i>Tratamiento con láser</i>	33
1.4.4. <i>Utilización de fármacos antiangiogénicos</i>	37
1.4.5. <i>Indicaciones actuales del tratamiento - resumen</i>	40
1.4.6. <i>Actitud ante una evolución desfavorable</i>	41
1.5. TRATAMIENTO DE LA ROP EN LOS GRADOS 4 Y 5.....	43
1.5.1. <i>Patofisiología del desprendimiento de retina en ROP</i>	43

1.5.2. Consideraciones preoperatorias	43
1.5.3. Intervención quirúrgica.....	44
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	48
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
4. MATERIAL Y MÉTODO	54
4.1. PACIENTES.....	55
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	55
4.3. TÉCNICA DE LA EVALUACIÓN DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO	57
4.4. TÉCNICA DEL TRATAMIENTO	60
4.4.1. Anestesia.....	60
4.4.2. Dilatación.....	60
4.4.3. Metodología de la fotocoagulación.....	60
4.5. DEFINICIÓN DE LOS CONCEPTOS	62
4.5.1. Resultado funcional.....	62
4.5.2. Resultado estructural.....	62
4.5.3. Clasificación de los errores refractivos	62
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	63
5. RESULTADOS	64
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA TOTAL.....	65
5.1.1. Tamaño de la muestra.	65
5.1.2. Sexo.....	66
5.1.3. Tiempo de seguimiento	67
5.1.4. Numero de impactos	68
5.1.5. La gravedad de la ROP	69
5.1.6. Edad gestacional y peso al nacimiento	71

5.1.7.	<i>Factores perinatales</i>	73
5.1.8.	<i>Grupo umbral y pre-umbral</i>	75
5.2.	RESULTADOS FUNCIONALES A LARGO PLAZO	76
5.2.1.	<i>Resultados funcionales en el grupo total</i>	76
5.2.2.	<i>Resultados funcionales en los grupos umbral y pre-umbral</i>	87
5.3.	RESULTADOS ESTRUCTURALES A LARGO PLAZO	91
5.3.1.	<i>Resultado estructural final</i>	91
5.3.2.	<i>Cambios en el polo anterior</i>	91
5.4.	POSIBLES FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA AGUDEZA VISUAL	
	92	
5.4.1.	<i>Agudeza visual y los factores relacionados con la prematuridad</i>	92
5.4.2.	<i>Agudeza visual y los factores oftalmológicos</i>	95
5.4.3.	<i>Agudeza visual y láser</i>	99
5.5.	POSIBLES FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LOS ERRORES	
	REFRACTIVOS.....	100
5.5.1.	<i>Errores refractivos y factores relacionados con la prematuridad</i>	100
5.5.2.	<i>Errores refractivos y láser</i>	102
5.6.	POSIBLES FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL ESTRABISMO	103
5.6.1.	<i>Factores demográficos</i>	103
5.6.2.	<i>Factores perinatales</i>	103
5.6.3.	<i>Gravedad de la ROP</i>	104
6.	DISCUSIÓN	107
6.1.	RESULTADOS FUNCIONALES	108
6.1.1.	<i>Errores refractivos</i>	111
6.1.2.	<i>Ambliopía y anisometropía</i>	115

6.1.3. <i>Estrabismo</i>	116
6.2. RESULTADOS ESTRUCTURALES.....	117
6.2.1. <i>Complicaiones del segmento posterior</i>	117
6.2.2. <i>Complicaciones del segmento anterior</i>	118
6.2.1. <i>La elección de la metodología del láser</i>	121
7. CONCLUSIONES	123
8. BIBLIOGRAFÍA	126

1. Introducción

1.1. Aproximación a la retinopatía del prematuro

1.1.1. Definición

La retinopatía del prematuro (ROP) es una vitreoretinopatía fibro y vasoproliferativa de etiopatogenia desconocida, que afecta a los vasos retinianos en desarrollo de los niños pretérmino, generalmente sometidos a oxigenoterapia, y que puede regresar completamente o, por el contrario, dejar unas secuelas que van desde la miopía hasta la ceguera por desprendimiento de retina.^{1,2}

Se presenta en dos fases que se superponen en algún grado:

1. Una fase aguda (fase retiniana) en la cual se interrumpe la vasculogénesis normal y se observa respuesta retiniana a una lesión. Cursa con una primera etapa vasoconstrictiva y vasoobliterativa y una segunda vasoproliferativa.
2. Una proliferación tardía o crónica de membranas hacia el vítreo (fase retinovátreo), durante la cual se presentan desprendimientos por tracción de la retina, ectopia y cicatrización de la mácula, así como pérdida considerable de la agudeza visual.

1.1.2. Magnitud del problema

Se estima que el 65 % de los niños menores de 1.250 g y el 80 % de los menores de 1.000 g presenta algún grado de ROP.³ La Organización Mundial de la Salud, en el “Programa Visión 2020”⁴, identificó la ROP como una importante causa de ceguera prevenible en niños tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. La ROP es responsable del 15 % de los casos de ceguera en niños en países desarrollados.

La incidencia de la ROP se asocia a las tasas de supervivencia y a la gravedad del proceso sistémico en el recién nacido pretérmino. El grupo CRYO-ROP encontró una incidencia global de ROP del 65 %⁵ y el grupo ETROP, cuyo estudio se realiza 15 años más tarde, encuentra una incidencia similar, del 68%, pero obtiene mayor incidencia de la ROP grave.⁶ Los avances introducidos en las Unidades de Neonatología han influido en la distribución de la ROP. La incidencia global permanece estable pero hay un aumento de ROP grave entre los más inmaduros y una disminución entre los más maduros.⁷

1.1.3. Historia

La ROP fue descrita por primera vez por Terry a comienzo de los años 40,^{1, 2, 8, 9, 10, 11} quien la describió como una "forma especial" de *persistencia del vítreo primario*. Sin embargo, Owens y Owens¹² defendían que el sistema hialoideo era normal hasta el nacimiento y que la fibroplasia retrolental se desarrollaba tras el nacimiento. Estos mismos autores realizaron la primera clasificación de la enfermedad y la catalogaron como una *retinopatía con proliferación neovascular* que era la causante del desprendimiento de la retina y de las membranas retrolentales típicas. A medida que se conocían mejor la patogenia y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se adoptó como normal el término *retinopatía del prematuro*.

A principios de los años 50, al observar diferencias en la incidencia de la enfermedad entre los hospitales que usaban diferentes concentraciones de oxígeno, se empezó a relacionar la administración de oxígeno suplementario en estos niños con el desarrollo de ROP. Estos hallazgos apuntaban al oxígeno como responsable de la enfermedad. Aquí destacan los trabajos de Kinsey,^{13, 14} que llevaron a la práctica una reducción de oxigenoterapia en el cuidado neonatal. Tras restringir el oxígeno,

disminuyó claramente la incidencia de ROP. Sin embargo, se observó un incremento del daño cerebral y de la mortalidad de estos niños, sin llegar a desaparecer las etapas terminales graves de la ROP.¹⁵ A finales de los años 60 y principios de los 70 se empieza a extender el uso de la gasometría arterial en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, lo que permite una mejor documentación de la oxigenación de la sangre.¹⁶

A partir de los años 70 se hace patente que el oxígeno no es el único factor de riesgo de ROP. Se consideraron como factores de riesgo los siguientes: carácter inmaduro de la retina y otros órganos, déficit de la vitamina E, hiperoxia, hipoxia, hipercapnia, acidosis, sepsis, etc. Con el perfeccionamiento y el desarrollo de las técnicas de cuidados intensivos neonatales, la supervivencia de prematuros cada vez más inmaduros fue aumentando, desde un 8 % en la década de los 50 hasta un 74% en los últimos años.¹⁷

En los años 80 se propone una Clasificación Internacional,^{18, 19} posteriormente revisada en 2005,²⁰ la cual cumple un papel importante en el manejo de la ROP ya que unifica la metodología y permite múltiples estudios randomizados sobre el tratamiento de esta enfermedad. El primero de ellos, el Estudio Multicéntrico de la Crioterapia para la ROP (CRYO-ROP)²¹, define una nueva etapa en la prevención del desprendimiento de retina, demostrando una reducción de los resultados desfavorables en la denominada retinopatía *umbral* usando la crioterapia. Esta técnica, efectiva pero traumática, fue mejorada en los años 90 con la introducción del láser. En el año 2003, otro estudio randomizado, el Estudio Precoz de la Retinopatía de la Prematuridad (ETROP)²², demostró mejores resultados aplicando el tratamiento con láser en una fase menos evolucionada de la enfermedad, la denominada retinopatía *pre-umbral de alto riesgo (tipo I)*. En los últimos años, ha crecido también el interés por el factor del crecimiento

endotelial vascular (VEGF). En 2011 se publicó el primer estudio multicéntrico randomizado sobre el uso de bevacizumab en la ROP, denominado BEAT-ROP Cooperative Group (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity).²³ Actualmente el láser sigue siendo la primera elección en el tratamiento de ROP.

1.1.4. Fisiopatología

La vascularización de la retina se inicia antes de la semana 14 de gestación de una forma centrífuga desde la papila hacia la periferia de la retina. La vascularización de la retina nasal se completa hacia la semana 32 de gestación mientras que la de la retina temporal se completa entre las semanas 37-40 de gestación.²⁴

Se ha demostrado que la vascularización de la retina se realiza en dos fases.²⁵ Una fase precoz, denominada "vasculogénesis", que se inicia antes de la semana 14 de gestación y se completa en la semana 21 de gestación; durante esta fase las células precursoras vasculares de origen mesenquimal salen del nervio óptico y forman las cuatro arcadas vasculares principales en la retina posterior. Este proceso es independiente del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La fase tardía, la angiogénesis, es la responsable del aumento de la densidad de los capilares en el polo posterior, de completar los vasos superficiales de la retina periférica, de la formación del plexo profundo y de los capilares peripapilares radiales. Esta fase parece ser regulada por al menos dos factores, el VEGF y el factor de crecimiento insulinoide (IGF-1). El VEGF es secretado por los astrocitos de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia fisiológica de la vida intrauterina y el IGF-1 es principalmente de aporte exógeno, desde la placenta y el líquido amniótico, es un factor independiente del oxígeno y es permisivo de la acción del VEGF. Si los niveles de IGF-1 están

disminuidos, no se lleva a cabo la vascularización normal de la retina a pesar de niveles normales de VEGF.

La alteración en la regulación de los factores angiogénicos ha sido relacionada con la etiopatogenia de la ROP.^{26, 27} Después del nacimiento prematuro existe una hiperoxia retiniana respecto al ambiente intrauterino, acentuada en muchas ocasiones por el aporte extra de oxígeno debido a su inmadurez pulmonar, lo que podría disminuir la producción de VEGF. Por otro lado, también disminuyen los niveles de IGF-1, dado que su aporte era exógeno desde la placenta y el líquido amniótico. Todo ello provoca que se detenga la vascularización de la retina. Posteriormente, a medida que el ojo se va desarrollando, las demandas metabólicas se ven incrementadas, y el área de la retina inmadura no perfundida sufre hipoxia, produciendo VEGF de forma patológica. Esto provocará que se complete la vascularización de la retina de forma diferida pero normal o, por el contrario, que los factores angiogénicos actúen de forma incorrecta provocando una vascularización anómala, que en los casos más severos puede conducir a fibrosis retiniana y desprendimiento de retina (Figura 1).

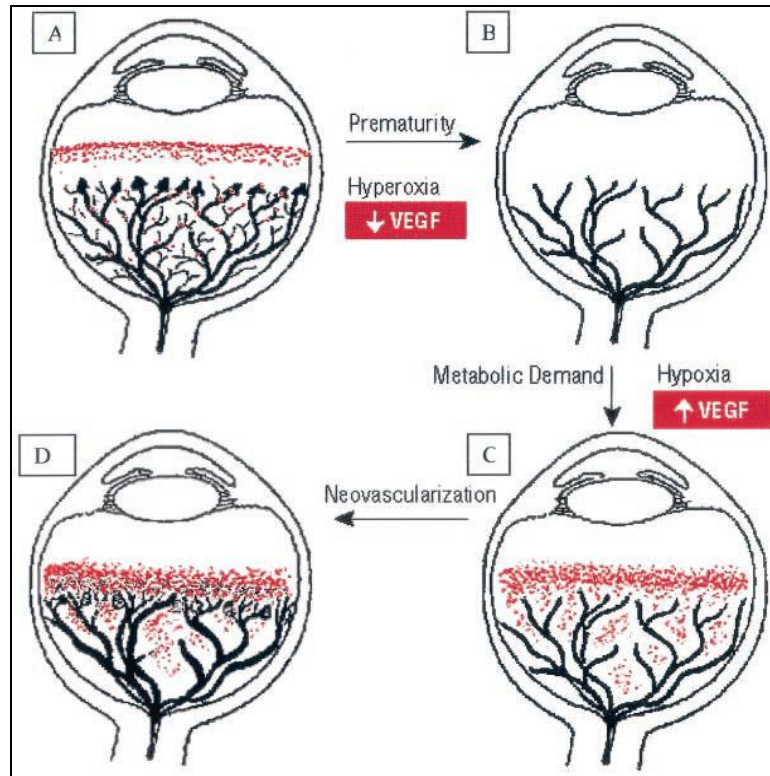


Figura 1. Papel etiopatogénico del VEGF.

A. El desarrollo normal de los vasos está estimulado por la producción de VEGF. **B.** En la primera fase, la exposición a hiperoxia relativa después del nacimiento interrumpe el gradiente fisiológico de hipoxia en la retina inmadura, provocando la disminución de VEGF, con la consiguiente vasoconstricción vascular y cese del crecimiento vascular. **C.** Según aumenta la demanda metabólica de la retina en desarrollo, las regiones no perfundidas sobreproducen VEGF. **D.** La neovascularización se produce en respuesta a la sobreproducción de VEGF (tomado de Chow LC et al.²²).

La generación de radicales libres también podría influir en el desarrollo de la ROP y en las dos fases descritas anteriormente. Un radical libre es una molécula capaz de existir independiente, con uno o dos electrones. Por ejemplo, el oxígeno tiene dos electrones no apareados. Los radicales libres pueden donar o quitar electrones a otras moléculas para estabilizarse. Con esto pueden dañar las estructuras químicas de las moléculas con las cuales reaccionan, como por ejemplo ADN, proteínas y membranas lipídicas no saturadas. Algunos estudios sugieren que esto podría dañar los vasos retinianos en desarrollo y asimismo contribuir al desarrollo de ROP.²⁸ Junto con la

enfermedad pulmonar crónica y las hemorragias intraventriculares, la ROP se considera como una de las “enfermedades del prematuro por radicales libres”.²⁹

1.1.5. Clasificación

El grado de severidad de ROP viene determinado por los criterios de la Clasificación Internacional (ICROP) publicada por primera vez en 1984, cuya segunda parte aplicada al desprendimiento de retina salió en 1987 y la cual en 2005 fue revisada nuevamente.^{18, 19, 20} La ICROP es la clasificación más empleada en la actualidad.

Según la ICROP la retinopatía se clasifica en 5 grados. En el mismo ojo pueden persistir varios grados y se nombra por el más grave. Además, se debe tener en cuenta la zona de la retina (Figura 2) donde se desarrolla la retinopatía y la extensión de la misma; todo ello junto con las características de los vasos del polo posterior nos indicará la gravedad de la retinopatía y la necesidad del tratamiento.

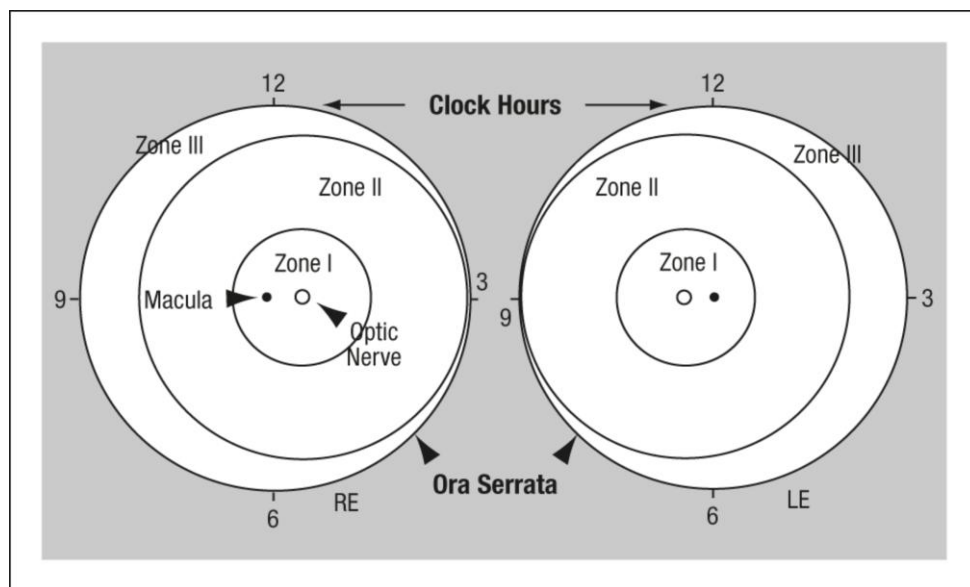


Figura 2. Representación de la retina del ojo derecho (RE) y del ojo izquierdo (LE) en sectores horarios y dividida por zonas (tomada de The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited²⁰).

Gravedad:

Grado 1. Línea de demarcación: una línea fina blanca, compuesta por células fusiformes que han sufrido hiperplasia, que separa la retina vascular de la avascular.

Grado 2. Cresta monticular: un engrosamiento de la línea de demarcación, que se correlaciona con un incremento de la hiperplasia característica del estadio 1, con proliferación de las células endoteliales en la línea blanca y formación de "shunts" arteriovenosos en esta zona; los vasos posteriores a la cresta aparecen congestivos.

Grado 3. Proliferación fibrovascular extrarretiniana: crecimiento de tejido vascular del borde más posterior de la cresta.

Grado 4. Desprendimiento de retina subtotal: el mecanismo fundamental es traccional, pero puede ser exudativo o mixto.

- **4A.** Sin afectación foveal.
- **4B.** Con afectación foveal.

Grado 5. Desprendimiento de retina total con formación de embudo: se puede subclassificar según la apertura anterior y posterior.

Localización:

Zona I. Es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia entre la papila y la fóvea.

Zona II. Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.

Zona III. El espacio semilunar restante, por afuera de la zona II.

Extensión:

Se contabiliza en cada ojo según sectores horarios de retina afectada. Cada sector equivale a 30°.

Enfermedad "plus" es un término que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior, que posteriormente puede provocar la congestión vascular del iris, la rigidez pupilar y la turbidez vítrea. El grupo ETROP define la enfermedad "plus" como la dilatación y tortuosidad de los vasos sanguíneos retinianos posteriores que afecta al menos a dos cuadrantes del fondo del ojo. En la revisión de la ICROP se introdujo el concepto de **enfermedad "pre-plus"**, que indica la presencia de vasos más tortuosos y dilatados de lo esperado en el polo posterior pero sin llegar a las características de enfermedad "plus".

Además, se introduce el nuevo concepto de la **ROP agresiva posterior**, una forma más agresiva en la que puede presentarse la enfermedad, la cual se caracteriza por su localización sobre todo en la zona I aunque puede ocurrir también en la zona II posterior.²⁰ Los vasos retinianos en el polo posterior presentan un aumento de la dilatación y de la tortuosidad en todos los cuadrantes, el cual no es proporcional con respecto a la retinopatía en la periferia. Los shunts aparecen entre vasos intrarretinales y no solamente en la unión entre la retina vascular y la avascular. Además, la ROP agresiva posterior no suele seguir el estadiaje típico, sino que existe una proliferación extrarretiniana sin cresta monticular.

1.1.6. Regresión de la ROP

La regresión de la ROP se caracteriza por disminución del estadio evolutivo y/o crecimiento de los vasos en la retina más periférica. Aunque la ROP activa puede involucionar sin que progrese a desprendimiento retiniano, pueden permanecer secuelas de la enfermedad. Estas secuelas han sido agrupadas según la ICROP en cambios posteriores y periféricos, ambos con componentes vasculares y retinianos (Tabla 1).²⁰

Tabla 1 Cambios en el fondo del ojo después de la regresión de ROP.

Cambios periféricos

A. Vasculares

- Vascularización incompleta
- Ramificación vascular patológica
- Vasos telangiectásicos

B. Retinianos

- Cambios pigmentarios
- Cambios de la interfaz vítreo-retiniana
- Adelgazamiento retiniano
- Pliegues periféricos
- Degeneración en forma de enrejado
- Desprendimiento regmatógeno

Cambios posteriores

A. Vasculares

- Tortuosidad
- Enderezamiento de los vasos en la arcada temporal
- Disminución del ángulo de inserción de las arcadas temporales

B. Retinianos

- Cambios pigmentarios
 - Distorsión y ectopia macular
 - Pliegues maculares
 - Cambios en la interfaz vítreo-retiniana
 - Arrastre de la retina sobre la papila
 - Desprendimiento regmatógeno
-

Las complicaciones más graves de la ROP en regresión son sin duda el desprendimiento de retina tardía y el glaucoma de ángulo cerrado.^{30, 31} La incidencia de la ambliopía precoz y la del estrabismo también son mayores en los casos de ROP en regresión, aumentando conforme se hace más posterior la zona de la ROP y cuanto más grave sea el estadio.^{32, 33} El 20 % de los lactantes prematuros con un peso inferior a 1.250 g presenta miopía en los dos primeros años de vida, y cuanto menor sea el peso al nacer, mayor será la probabilidad de que la padezcan.³⁴ Además, en los casos de ROP remitida, se describe un incremento en la miopía, el astigmatismo y la anisometropía en relación directa con la gravedad de la retinopatía.^{33, 35} Se desconoce el mecanismo exacto de los errores refractivos en pacientes prematuros con ROP. Fletcher y Brandon³⁶ indicaron que podría deberse a un alargamiento del globo ocular, a una alteración del cristalino, de la curvatura de la córnea o bien a una combinación de estos factores.

1.2. Protocolos de cribado

Se desconoce con exactitud la patogenia de la ROP pero se dispone de un tratamiento, la fotocoagulación de la retina avascular, que si se realiza en el momento adecuado consigue modificar la evolución natural de la enfermedad en un alto porcentaje de los casos. De todo esto viene la necesidad de establecer protocolos de cribado en las Unidades de Neonatología para detectar los prematuros con riesgo de desarrollar una retinopatía grave que puedan precisar tratamiento.

Los protocolos de cribado se deben ir revisando y adecuando a las características de la población de cada Unidad de Neonatología. Algunos países tienen guías de actuación a nivel nacional. En España, cada Unidad de Neonatología tiene establecidos sus propios programas de cribado en función de las características de su población (Tabla 2).

Tabla 2 Programas de cribado de la ROP.³⁷

	<i>Población a estudiar</i>	<i>Primer control FO</i>
Estados Unidos	- RN PN < 1.500g o EG ≤ 30s - RN PN 1.500-2.000 o EG > 30s con curso clínico inestable	31-34s postmenstrual
Reino Unido	- RN PN ≤ 1.500g o EG ≤ 31s	EG < 27s – 30-31s postmenstrual EG 27-31s – 4-5s de vida
España	- RN PN 1.500g o EG ≤ 32s - RN con EG > 32 s y pn 1.500-2.000 con curso clínico inestable	4-5s de vida
Hospital La Paz, Madrid	- RN PN 1.250g o EG ≤ 32s	4s de vida

La inclusión de los factores de riesgo de ROP puede ser útil en la selección de los niños para la exploración oftalmológica y la identificación de los prematuros con riesgo de intervención. Los estudios en animales han demostrado la relación entre los niveles bajos de IGF I asociados al bajo peso al nacimiento y el desarrollo de ROP severa.^{38, 39, 40, 41} El algoritmo WINROP (peso al nacimiento, IGF y la ROP neonatal) se ha desarrollado en Suecia para la evaluación del riesgo de ROP severa que necesitaría tratamiento, basándose en estos dos parámetros.⁴² Diversos estudios han demostrado que este algoritmo puede identificar los prematuros que estén en riesgo de ROP severa.^{43, 44} Últimamente se ha usado el algoritmo WINROP junto al screening de ROP para predecir el desarrollo de la ROP de alto riesgo (Tipo I), con el objetivo de reducir el número de exploraciones.⁴⁵

Además, se ha publicado un nuevo sistema de puntuación de la gravedad de ROP (ROPScore), que aplicado a las 6 semanas de vida predice el acontecimiento de la ROP en cualquier estadio o en el estadio severo (definido por ETROP²²) en niños prematuros con muy bajo peso al nacimiento. El sistema está basado en las siguientes variables: PN (peso al nacimiento), EG (edad gestacional), la proporción de la ganancia de peso en la sexta semana de vida (el peso en la sexta semana menos el PN, dividido entre el PN), el uso de oxígeno durante la ventilación mecánica, y la necesidad de transfusiones sanguíneas desde el nacimiento hasta la sexta semana de vida. La puntuación se define mediante una regresión lineal de cada variable con respecto a la enfermedad ROP⁴⁶ (Figura 3).

PN (peso al nacimiento) en gramos	1.000	Usa el peso al nacimiento en g.
EG (edad gestacional) en semanas	28	Usa la edad gestacional en semanas
TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS (hasta la sexta semana de vida)	1	Usa 0 para ninguna o 1 si el niño ha tenido alguna transfusión sanguínea
OXÍGENO DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA	1	Usa 0 para ninguna o 1 si el niño ha tenido terapia con oxígeno
PESO EN LA SEMANA 6 DE VIDA	1.400	Usa el peso en gramos medido al final de la sexta semana de vida
PROPORCIÓN DE GANANCIA DE PESO /PN	0,4	Cálculo automático / Dejar sin rellenar
Puntuación ROP (ROPScore)	16,9	Cálculo automático / Dejar sin rellenar
<p>A mayor puntuación de ROP = Mayor riesgo de desarrollar ROP.</p> <p>El punto de corte para cualquier estadio de ROP = 11 y para el estadio severo de ROP = 14,9.</p> <p>VPN (valor predictivo negativo) = 93 % para falta de riesgo de desarrollar cualquier grado de ROP y 99 % para no desarrollar el estadio severo de ROP.</p> <p>VPN = la probabilidad del paciente con una puntuación de ROP por debajo de 11 de no desarrollar ningún estadio ROP.</p> <p>VPN = la probabilidad del paciente con una puntuación de ROP por debajo de 14,5 de no desarrollar el estadio severo de ROP.</p>		

Figura 3 Calculador de la puntuación ROP en Excel para la práctica clínica. (Tomado y traducido de GU Eckert et al.⁴⁶)

1.3. Factores de riesgo y su prevención

La retinopatía del prematuro aparece condicionada por tres factores fundamentales: la inmadurez, la acción del oxígeno y factores tisulares.

1.3.1. Bajo peso/inmadurez

Actualmente la inmadurez, el bajo peso al nacimiento y la menor edad gestacional se consideran los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ROP.⁴⁷ Algunos estudios concluyen que el bajo peso al nacimiento es el único factor independiente que influye en la aparición de esta patología.^{48, 49} Sin embargo, este factor no es una condición suficiente para el desarrollo de la ROP, ya que entonces todos los prematuros con bajo peso al nacer desarrollarían ROP.⁵⁰

1.3.2. Oxigenoterapia

La experiencia con lactantes humanos en la década de los cincuenta ha demostrado que los niveles elevados y prolongados de oxígeno en sangre son uno de los motivos por los que los vasos retinianos en formación se obliteran.^{51, 52} El no haber podido establecer una relación directa entre el nivel arterial de oxígeno y el desarrollo de una retinopatía^{53, 54, 55, 56} ha llevado a cuestionar el “dogma del oxígeno”.⁵⁷ La ROP se ha descrito en prematuros que nunca han recibido oxígeno y en aquellos con enfermedad cardíaca cianósante.^{58, 59, 60} No se han encontrado efectos positivos de la vigilancia constante del oxígeno con métodos como el pulsioxímetro, excepto en los niños de mayor peso.⁶¹

Según otros autores el oxígeno no tiene un papel patogénico en la ROP, sino la isquemia retiniana periférica, que desencadenaría la producción de los factores angiogénicos por parte de esta retina.⁶² Basándose en esta teoría se ha propuesto la administración terapéutica del oxígeno suplementario con el objetivo de disminuir el

estímulo hipóxico para la neovascularización.^{63, 64, 65} Se diseñó el estudio «STOP-ROP» (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity), cuya hipótesis de trabajo era que manteniendo saturaciones de oxígeno entre el 96-99 %, se reduciría en un tercio de los niños, en al menos un ojo, la progresión de la ROP pre-umbral a umbral sin efectos indeseables.⁶⁶ En dicho estudio se obtuvo que la tasa de conversión de la retinopatía pre-umbral a umbral fue de un 48,5 % en el grupo control frente a un 40,9 % en el grupo que recibió suplemento de oxígeno, no siendo estos resultados estadísticamente significativos, a diferencia de otros estudios.^{67, 68} En el «STOP-ROP» se evidenció que una vez desarrollada la retinopatía, el suplemento de oxígeno no empeora la misma y los efectos adversos en el pulmón sólo se presentan en prematuros con una enfermedad pulmonar crónica grave, por lo tanto se podría considerar de forma individualizada el suplemento de oxígeno como tratamiento en prematuros sin enfermedad pulmonar de base con una ROP en estadio pre-umbral, mientras no se realicen más estudios que confirmen o descarten la eficacia de dicho tratamiento.⁶⁹

En resumen, si bien no existen informes publicados de ensayos de casos y controles, existen varios trabajos de un amplio número de series de casos en los que cuando la oxigenoterapia se controló cuidadosamente desde el momento del parto, se redujo significativamente la incidencia de la ROP. El objetivo actual es reducir el uso y la administración innecesarios de O₂, minimizar los cambios bruscos en la concentración de oxígeno inspirado, evitar grandes oscilaciones en la SatO₂ y evitar períodos de SatO₂ superiores al 93 y al 95 %. En la unidad neonatal, los valores recomendados y aceptables en la SatO₂ serían del 85 % al 95 % para los mayores de 32 semanas de gestación y del 85 % al 93 % para los menores de 32 semanas de gestación,

aunque siempre habrá que adaptar los límites de saturación a la discreción de los neonatólogos que asisten a los RN más pequeños y de más alto riesgo.⁷⁰

1.3.3. Iluminación retiniana

Desde las primeras descripciones de la enfermedad, se pensó que la intensidad de la luz podría favorecer o aumentar la severidad de la ROP. El mecanismo patogénico sería la generación de radicales libres en la retina.^{71, 72} Esta relación fue desechada por varios estudios multicéntricos, los cuales encuentran que la reducción de la exposición de los ojos prematuros a la luz no tiene efectos en la prevención de ROP.^{73, 74, 75}

1.3.4. Factores tisulares

1.3.4.1. Vitamina E

La vitamina E es un componente importante de las membranas biológicas y puede impedir la lesión endotelial producida por los radicales oxigenados libres. Por este motivo se administró dicha vitamina como tratamiento profiláctico de la ROP en los recién nacidos de riesgo. Se notó cierta mejoría, más en el grado de la enfermedad que en su incidencia.⁷⁶ Sin embargo, otras publicaciones niegan cualquier efecto de la vitamina E, atribuyéndolo a la incapacidad de la retina inmadura a secuestrar la vitamina E.^{77,78}

Brion et al.⁷⁹ han realizado una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los efectos de la vitamina E suplementaria sobre la mortalidad y morbilidad de los prematuros, incluido el efecto sobre la ROP. En la revisión se incluyeron 26 estudios randomizados en los cuales los prematuros con un peso al nacimiento < 2.500 g fueron tratados con suplementos de la vitamina E. En resumen, los autores concluyeron que la vitamina E reducía significativamente el riesgo de la ROP severa, especialmente cuando

los niveles sanguíneos de tocoferol eran $> 3,5$ mg/dl. Sin embargo, estos niveles se relacionaron con un aumento de la incidencia de sepsis. Otro problema era que la vitamina E se reabsorbe mejor por vía intestinal, lo cual en la mayoría de los casos de los niños prematuros no es factible.

Actualmente en España todos los neonatos en situación de riesgo de desarrollar ROP deben recibir un suplemento diario de 5 mg o 5U de vitamina E en forma de alfatocoferol, que deberá prolongarse durante 6 meses. Los niveles séricos deben permanecer inferiores a 3,5 mg/dl.⁷⁹

1.3.4.2. Indometacina

La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la síntesis de las prostaglandinas, cuyo principal papel es controlar el tono de los vasos retinianos. Se realizó una revisión sistemática para investigar el tratamiento con la indometacina de los prematuros con ductus arteriosus persistente (PDA) asintomático. El objetivo era determinar los resultados a corto y largo plazo incluyendo, entre otros, el efecto sobre la enfermedad ROP. En este análisis se concluyó que el tratamiento con indometacina reducía significativamente la incidencia del PDA sintomático y la necesidad de oxígeno suplementario. Solamente dos estudios trataron sobre la influencia del tratamiento en la etiología de la ROP. Concluyeron que no había relación entre la aparición de ROP y el tratamiento con indometacina.⁸⁰

1.3.4.3. Corticoides

La dexametasona puede disminuir el daño (la reacción inflamatoria en respuesta al daño provocado por oxígeno) que ocurre durante la fase de hiperoxia y asimismo proteger los vasos retinianos en desarrollo.⁸¹ Dos revisiones Cochrane han investigado el efecto de los corticoides en los niños prematuros con un alto riesgo de enfermedad

crónica pulmonar. La enfermedad ROP fue incluida en el análisis como uno de los resultados secundarios. El uso de corticoides parece proteger del desarrollo de retinopatía severa por encima del estadio 2 si éstos son administrados 96 horas antes del nacimiento. Sin embargo, el tratamiento con corticoides se ha relacionado con efectos secundarios como hemorragia gastrointestinal, perforación intestinal, hiperglucemia, hipertensión y retraso en el desarrollo. Los autores recomiendan sopesar estos efectos secundarios y sugieren la necesidad de otros estudios con un más largo para determinar la dosis y el tiempo de aplicación óptimos para la administración de corticoides.^{82, 83}

Actualmente, debido a las preocupaciones de que los corticoides posnatales se asocian a la ROP, se recomienda un uso solamente prenatal a todas las madres con parto prematuro entre las 24-34 semanas de gestación.⁷⁹

1.3.4.4. Surfactante

El surfactante ha aumentado la supervivencia de los grandes prematuros y aunque algunos autores han observado un aumento en la incidencia de ROP con el uso del surfactante^{84, 85, 86}, la mayoría de los estudios han comprobado que no la aumenta^{87, 88, 89, 90} o que hay una disminución de las formas severas.^{91, 92}

1.3.4.5. Inositol

El inositol acelera la maduración del surfactante pulmonar y por este motivo se emplea en el tratamiento del niño prematuro.⁵⁰ El uso de inositol parece disminuir la incidencia de ROP⁹³ y su severidad.^{94, 95}

1.3.4.6. D-Penicilamina

Se especula que la D-penicilamina tiene potencial para disminuir la cantidad de los radicales libres en los tejidos de prematuros si se administra al nacimiento. Phelps et al.⁹⁶ han realizado una revisión sistémica para determinar el efecto de la D-penicilamina profiláctica sobre la incidencia de ROP y sus posibles efectos secundarios en niños de muy bajo peso al nacimiento. Después de analizar los resultados, se ha observado una disminución significativa en la incidencia de ROP y no se han registrado efectos secundarios a corto plazo.

1.3.4.7. Transfusiones sanguíneas

Las transfusiones de concentrados de hematíes y el tratamiento con eritropoyetina (EPO), fundamentalmente en el tratamiento precoz, están asociados de forma significativa a un mayor riesgo de ROP grave.^{97, 98} La hemoglobina fetal tiene una gran afección por el oxígeno. La transfusión de sangre contiene hemoglobina del adulto. El oxígeno débilmente ligado a la hemoglobina del adulto se liberará más fácilmente en la vecindad del endotelio capilar neoformado para ejercer la lesión sobre éste. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no han podido demostrar esto.⁹⁹ Otra teoría subraya la importancia del hierro, ya que los prematuros pueden sufrir de sobrecarga de hierro después de una transfusión sanguínea. Esto hizo que se sugiriera que el hierro libre puede actuar como catalizador para la producción del oxígeno reactivo y asimismo desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad ROP.^{100, 101,}

1.4. Tratamiento de la ROP hasta el grado 3+

1.4.1. Introducción

Como vimos en la sección anterior, se han desarrollado numerosos estudios para encontrar herramientas terapéuticas especialmente dirigidas a la prevención de la enfermedad de ROP. No obstante, ni el aporte suplementario de oxígeno ni la protección frente a la luz, entre otros factores estudiados, han demostrado beneficios en la evolución de la enfermedad.

Los únicos tratamientos que han demostrado ser eficaces hasta la actualidad en la ROP son su detección en fases precoces y la ablación de la retina periférica avascular isquémica, de forma que se suprima el estímulo angiogénico. El tratamiento de los grados iniciales tiene como finalidad prevenir el desprendimiento retiniano típico de los grados más avanzados (grados 4 y 5).

1.4.2. Crioterapia

1.4.2.1. Precedentes históricos

La crioterapia transescleral aplicada a la zona avascular periférica de la retina de los prematuros con ROP ha sido usada en clínica desde el año 1972, primero en Japón^{103, 104} y posteriormente ha ganado su aprobación en otras partes del mundo.^{105, 106} Había ciertas reticencias a aplicar esta forma de terapia, por una parte debido a las publicaciones sobre los efectos secundarios^{107, 108, 109} y por otra por falta de estudios multicéntricos randomizados con un gran número de casos. Estudios pequeños continuaron mostrando resultados dispares pero favorables,^{110, 111, 112} y finalmente

motivaron la realización de un estudio clínico formal a gran escala: El Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la ROP (CRYO-ROP).²¹

1.4.2.2. CRYO-ROP

En 1988 se publicaron los primeros resultados del CRYO-ROP²¹, en el que se incluyeron 291 niños prematuros con un peso al nacer igual o inferior a 1.250 g. El objetivo de este estudio era valorar el resultado anatómico macular de los ojos tratados con crioterapia. El estudio valoraba los resultados en función de la incidencia del pliegue macular, desprendimiento retiniano o masa retrolental. La crioterapia se indicaba una vez diagnosticada la enfermedad umbral, aquella retinopatía con el riesgo de tener un resultado anatómico desfavorable en más de un 50 % de los casos, que se definió como la existencia de 5 sectores retinianos de 30° contiguos u 8 acumulativos, con un grado de ROP 3 "plus" en la zona I ó II. Una vez detectada la indicación, el tratamiento se llevaba a cabo dentro de las primeras 72 horas. Se encontró que la crioterapia reducía significativamente los resultados desfavorables del fondo del ojo propios de la evolución de la enfermedad umbral. En una valoración a los 10 años, se examinaron 247 de la cohorte aleatoria original, y continuaban apareciendo desprendimientos retinianos totales en los ojos que habían recibido crioterapia, lo que aumenta del 38,5 % a los 5 y medio años al 41,4 % a los 10 años, mientras que sólo el 22 % de los ojos permaneció estable.^{113, 114} Resultados desfavorables a los 10 años de tratamiento se observaron en el 27 % de los ojos tratados frente al 48 % de los ojos que no recibieron el tratamiento, y la AV fue de 20/200 o peor en el 44 % de los ojos tratados, frente al 62 % de los ojos control.

1.4.2.3. Metodología de la crioterapia y complicaciones

La crioterapia se realiza con anestesia general, en una habitación dentro de la unidad de cuidados neonatales intensivos o adyacente a ésta, con anestesia local o incluso tópica. Pueden usarse criodos de tipo adulto. Se aplica el frío hasta el blanqueamiento de la retina avascular (generalmente 6 segundos) de forma contigua. Se debe realizar la crioagulación de toda la retina avascular, incluyendo o no la cresta (mayor riesgo de hemorragias si se incluye). Si una hemorragia impide la visualización, el procedimiento debe interrumpirse y reanudarse cuando se pueda, salvo en los casos agresivos, donde está justificado completar el tratamiento "a ciegas".⁵⁰

Las complicaciones intraoperatorias oculares de la crioterapia incluían^{21, 115, 116}:

- hemorragias retinianas, prerretinianas o vítreas (19 %)
- hemorragias conjuntivales-subconjuntivales (10 %)
- laceración conjuntival (5 %)
- quemosis

1.4.3. Tratamiento con láser

1.4.3.1. Precedentes históricos

Los primeros autores que utilizaron esta técnica aplicaron el xenón con el objetivo de ocluir la neovascularización periférica. Los resultados fueron contradictorios¹¹⁷ y, por otro lado, se requería una instrumentación muy sofisticada por lo que no tuvo mucho éxito como tratamiento para ROP. Durante el principio de la década de los 90, la fotocoagulación con láser consiguió la aceptación como una alternativa a la crioterapia. Mediante la aplicación de un láser de argón (488-532nm) unido al oftalmoscopio binocular indirecto, los autores trataron de realizar una ablación de la retina periférica

avascular según los criterios umbral. Posteriormente se introdujo el láser diodo (810nm), que gozaba de la ventaja de ser portátil y tener menos incidencia de cataratas. A partir de entonces surgieron estudios comparando la crioterapia con el láser^{118, 119, 120} y se observa que la eficacia es similar o mayor en la fotocoagulación, pero que conlleva menos complicaciones.

La fotocoagulación con láser ha reemplazado progresivamente a la crioterapia como tratamiento de elección para la ROP debido a:

- Su facilidad de aplicación, al ser un sistema portátil y adaptable a un oftalmoscopio binocular indirecto.
- El acceso a la zona más posterior es más sencillo y preciso que con la crioterapia.
- Las complicaciones son infrecuentes y de carácter leve.
- Los resultados del tratamiento de la enfermedad umbral en la zona I y la zona II posterior fueron superiores a los de la crioterapia.¹²¹
- El resultado visual final es mejor con el láser¹²² y el defecto refractivo también es menor.¹²³

1.4.3.2. ETROP

Para estudiar las indicaciones óptimas para el tratamiento de la ROP se consolidó el ensayo clínico ETROP²² (Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía de la prematuridad). El ETROP postula que el tratamiento de la retinopatía en estadios más precoces mejora el pronóstico visual y funcional.²² De forma aleatoria se distribuyen los ojos en dos grupos; en el primero se realiza ablación temprana de la retina periférica avascular y en el segundo se realiza un seguimiento hasta que se cumplen los criterios de enfermedad umbral para recibir el tratamiento. La preocupación de que el tratamiento precoz aumente la tasa de la fotocoagulación en ojos con retinopatía susceptible a regresión espontánea ha llevado al concepto de enfermedad

pre-umbral, para definir aquellos casos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad umbral y que pueden ser susceptibles de tratamiento. Así, se indica el tratamiento precoz (en menos de 48 horas) en los casos de ROP de tipo 1 (alto riesgo), que incluye los siguientes grados: zona I – grados 1, 2 y 3 con enfermedad plus o grado 3 sin “plus”; zona II: grados 2 y 3 con “plus” (Tabla 3).

Tabla 3 Enfermedad pre-umbral según ETROP.

Enfermedad pre-umbral (ETROP)

Tipo I (de alto riesgo):
Zona I, cualquier grado de ROP con la enfermedad plus (la enfermedad plus ≥ 2 cuadrantes según ETROP)
Zona I, el grado 3 de ROP con o sin la enfermedad plus
Zona II, el grado 2 o 3 de ROP con la enfermedad plus

Tipo II :
Zona I, el grado 1 o 2 de ROP sin la enfermedad plus
Zona II, el grado 3 de ROP sin la enfermedad plus

El estudio ETROP mostró un significativo beneficio derivado de la intervención temprana medida por el resultado de la agudeza visual a la edad corregida de 9 meses y luego a los 6 años, y el resultado estructural de la retina a las edades corregidas de 6 y 9 meses y de 6 años.^{22, 124} No hubo diferencias significativas entre los resultados funcionales y estructurales para la enfermedad pre-umbral tipo II y los ojos de control (tratados de manera convencional). El estudio recibió muchas críticas de otros autores sugiriendo un beneficio únicamente para el grado 3 en la zona I.^{125, 126}

1.4.3.3. Metodología y complicaciones del láser

Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento de la ROP con láser es más efectivo que la crioterapia.^{121, 122, 123, 127, 128, 129} Menor dispersión de las células del epitelio pigmentario de la retina al vítreo y menor daño a la barrera hemato-retiniana

provocados por el láser pueden ser beneficiosos para los resultados funcionales a largo plazo. Una significativa menor incidencia de la miopía en el grupo tratado con láser en los estadios umbrales es otra ventaja de la terapia con láser comparada con la crioterapia.^{113, 114, 123}

Con todas estas ventajas, sin embargo, también se han visto unas complicaciones específicas de la fotocoagulación. El tratamiento con el láser transpupilar se ha asociado con la atrofia del iris, sinequias posteriores, opacificaciones corneales, hifema en la cámara anterior,¹³⁰ cataratas y opacidades cristalinos transitorios.^{131, 132, 133, 134, 135}

El láser más utilizado actualmente es el diodo transpupilar, el cual produce una radiación de 813-814 nm (infrarrojo) y gana más adeptos porque es portátil y tiene menor incidencia de cataratas secundarias comparado con el láser argón. El sistema se une a través de una fibra óptica a un oftalmoscopio binocular indirecto. Para visualizar y aplicar el tratamiento se emplean lentes convencionales de oftalmoscopia (comúnmente de +28 dioptrías) y se utilizan depresores esclerales. El tratamiento se realiza en la NICU, con el paciente bajo anestesia local y con o sin ayuda de la sedación consciente. Se instalan gotas midriáticas una hora antes de que empiece la cirugía. El tratamiento se realiza con la ayuda de una enfermera de lactantes, y siempre está disponible un neonatólogo por si fuese necesaria la reanimación. En la literatura se han descrito dos modos de aplicación del láser transpupilar: menos confluyente con una distancia entre impactos equivalente a 1-1,5 impactos, y confluyente con una distancia de sólo medio impacto.¹³⁶ El láser se aplica en toda la retina avascular incluyendo/excluyendo la cresta.

Debido a las complicaciones de la coagulación transpupilar, se ha propuesto la vía transescleral para la aplicación del láser diodo, lo cual evitaría la vía trans-cristaliniana y disminuiría el riesgo de cataratas. Una sonda especial de retinopexia se

aplica de manera transescleral por vía conjuntiva tratándose de las zonas II, y directamente sobre la esclera después de una incisión conjuntival cuando se trata de la zona II posterior y la zona I. La desventaja principal de la coagulación transescleral, dado el pequeño tamaño de la órbita de los prematuros, es la dificultad de la aplicación del tratamiento en las zonas posteriores. Además, comparando el láser diodo transpupilar con el transescleral, se ha visto una mayor tasa de hemorragias intraoculares después de este último, el 20 % frente al 36 % respectivamente.¹³⁷ En ambos tipos de tratamiento la hemorragia estaba presente sobre o cerca de la cresta. Se ha sugerido que en caso del láser transpupilar la hemorragia se debía a la energía del láser, mientras que con el láser transescleral se debía a la indentación y a un aumento de la presión provocado por ésta.

Actualmente el láser diodo transpupilar es preferible al transescleral dada la falta de necesidad de la incisión conjuntival y la menor inflamación de los tejidos después del tratamiento. Algunos autores sugieren que el uso del láser transescleral se podría plantear en casos con túnica vasculosa lentis, en los cuales el riesgo del desarrollo de cataratas aumenta si se aplica el tratamiento transpupilar, o bien en los casos con poca dilatación.^{137, 138}

1.4.4. Utilización de fármacos antiangiogénicos

El uso de los fármacos anti-VEGF, sobre todo el bevacizumab intravítreo, es un tratamiento emergente para la retinopatía de prematuridad aguda. En 2004, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso del bevacizumab para el tratamiento del cáncer metastático del colon. No mucho después, su uso off-label ha demostrado su efectividad para reducir la severidad de enfermedades vasculares oculares.¹³⁹ Hasta hace

poco existían únicamente trabajos pequeños de casos clínicos o de series de casos en los que se usa el bevacizumab intravítreo para los estadios 3+, 4 y 5 de ROP, en monoterapia y en combinación con el láser convencional y/o vitrectomía.^{140, 141, 142, 143,}

^{144, 145, 146, 147, 148, 149, 150}

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo randomizado que compara la eficacia del bevacizumab frente a la fotocoagulación, denominado BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity).

¹⁵¹El estudio incluye 150 niños (300 ojos), que cumplen los criterios de tratamiento (estado 3+ en zona I o zona II posterior) y randomiza los dos ojos, hacia un tratamiento u otro. El 4 % de los ojos del grupo tratado con bevacizumab frente al 22 % del grupo tratado con láser recidivaron, y la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0,002$). El resultado significativo se obtuvo solamente para la zona I, y no para la II.

Esta serie fue, sin embargo, demasiado pequeña para evaluar los aspectos de seguridad del bevacizumab intravítreo. Los estudios en modelo animal indican que el bevacizumab puede alcanzar niveles sistémicos, y el VEGF está implicado en el desarrollo vascular de muchos órganos en formación y en teoría podría tener algún efecto adverso, aunque hasta ahora no se ha publicado ninguno.¹⁵² Localmente, su uso tardío con la proliferación avanzada podría provocar o agravar el desprendimiento de retina.^{153, 142}

Aunque por la literatura hasta ahora parece que el bevacizumab es efectivo para el tratamiento del grado 3+ de ROP, los autores del estudio BEAT-ROP advierten que los niños tratados con anti-VEGF precisan un seguimiento estricto dada la posible recurrencia de ROP. Para la zona I+II el intervalo medio de recurrencia fue aproximadamente $16 \pm 4,6$ semanas, mientras que para el grupo tratado con láser fue $6,2 \pm 5,7$ semanas. En este estudio, la semana 54 postmenstrual se utilizó como un punto

final de la evaluación. Recientemente Hu et al.¹⁵⁴, en una serie de 17 ojos, también observan una reactivación tardía de ROP en todo el grupo, donde 5 casos progresaron al desprendimiento de retina. La edad media de recurrencia en este grupo fue de 49,3 semanas postmenstrual. De los 5 ojos que progresaron al desprendimiento de retina, la edad media a la recurrencia fue de 58,4 semanas postmenstrual. La reactivación de ROP tras el tratamiento con el bevacizumab ocurrió posterior a o tras la proliferación extrarretiniana original y no con anterioridad como suele ocurrir en las recurrencias después del láser. Hasta este momento, se desconoce el método y el tiempo óptimo de intervención en caso de recurrencia de ROP después de la monoterapia con bevacizumab.

1.4.5. Indicaciones actuales del tratamiento - resumen

Los resultados del estudio ETROP publicados en 2003 produjeron un algoritmo clínico nuevo como guía para la intervención terapéutica en los ojos con ROP grave. Actualmente está indicado un tratamiento con láser rápido en los ojos con ROP del tipo I y se recomiendan observaciones continuas seriadas (dos a la semana) en los ojos con ROP tipo 2 (Tabla 4).

Tabla 4 Indicaciones para el tratamiento ROP.

<i>Tipo 1 (alto riesgo)</i>	<i>Tipo 2</i>
Zona I, grados 1, 2, 3 con plus Zona I, grado 3 sin plus	Zona II, grados 2 ó 3 sin plus
Zona II, grado 2 ó 3 con plus	Zona I, grados 1 ó 2 sin plus
TRATAMIENTO (48-72 horas)	SEGUIMIENTO

La crioterapia estaría indicada para la enfermedad umbral en la zona II cuando el láser no está disponible o cuando los medios oculares impiden la visibilidad necesaria para el tratamiento con láser.¹⁵⁵

El tratamiento antiangiogénico se considera indicado como un tratamiento complementario en aquellos casos en los que se obtienen malos resultados con el tratamiento láser en la ROP tipo I, como por ejemplo: en la zona I con/sin presencia de hemorragias retinianas, prerretinianas o intravítreas; ROP agresiva posterior; pupilas rígidas y en las que no se consigue una midriasis adecuada; y túnica vasculosa lentis.¹⁵⁶

1.4.6. Actitud ante una evolución desfavorable

Si no existe una involución adecuada y existen áreas de retina avascular no tratadas, está indicado un retratamiento. Esta indicación se suele llevar a cabo tras la segunda revisión semanal cuando existen áreas no tratadas en contigüidad con zonas proliferativas que se mantienen igual o han empeorado, sin resolución de la enfermedad plus.

Si la retina ha sido adecuadamente tratada y no se aprecia ningún signo involutivo de ROP, hay varias opciones:

1. Crioterapia adicional

Este tratamiento se llevaría a cabo con el fin de conseguir una mayor destrucción de la retina avascular y una retinopexia más consistente. No está recomendada para el estadio 4A, dado que la inflamación que genera puede acelerar la progresión a los estadios 4B y 5.¹⁵⁷

2. Fotocoagulación de la retina vascularizada

El láser se aplica sobre la retina vascularizada posterior a la cresta monticular, imitando la panfotocoagulación de la retinopatía diabética.¹⁵⁸

3. Cerclaje escleral

Se ha propuesto para el estadio 4 con el fin de disminuir el avance hacia el desprendimiento total de retina. Se ha descrito una tasa de reaplicación de la retina del 66 al 70 % en estadio 4A, y del 67 % para el estadio 4B.^{159, 160} Debido a que el riesgo de progresión del estadio 4 al 5 es del 88 % si el desprendimiento afecta a 8 de los 34

sectores de la retina¹⁶¹ (definidos en el CRYO-ROP), la colocación de un procedimiento escleral parece razonable si existe un predominio de desprendimiento de retina exudativo. El cerclaje se debe seccionar o explantar a los 3-6 meses de colocarse, para evitar la anisometropía y permitir el adecuado crecimiento del globo ocular.^{162, 163} Desde el desarrollo de la vitrectomía con respeto del cristalino los procedimientos esclerales han disminuido debido a los efectos secundarios que conllevan.

4. Vitrectomía con preservación del cristalino (VPC)

Actualmente ésta se preconiza como un tratamiento de elección en el grado 4. Los estudios anteriores han demostrado que el resultado anatómico de VPC con o sin cirugía escleral es bueno (84 %-100 %)^{164, 165, 166, 167} y que los resultados anatómicos pueden ser superiores comparado con la cirugía escleral.¹⁶⁸

5. Antiangiogénicos (comentado también en la sección 1.4.3)

Estudios recientes han demostrado buenos resultados del tratamiento con anti-VEGF como rescate después del tratamiento con láser.^{169, 170} Se necesitan, sin embargo, estudios multicéntricos para establecer cuándo realizar la inyección intravítrea, la dosis adecuada y la seguridad sistémica en pacientes prematuros.

1.5. Tratamiento de la ROP en los grados 4 y 5

El tratamiento de los grados 4 y 5 de la ROP tiene como fin lograr la reeplicación retiniana obteniendo la máxima funcionalidad posible de ésta, lo cual implica que el procedimiento debe ser previo a la degeneración de la retina inherente a todo desprendimiento prolongado.

1.5.1. Patofisiología del desprendimiento de retina en ROP

La ROP presenta desprendimientos de retina tanto exudativos como traccionales. En la evolución del desprendimiento de retina de ROP hay al menos tres factores involucrados.^{171, 172} El primero es la existencia de vasos sanguíneos permeables, que están en la parte posterior de la cresta y que son capaces de proporcionar grandes cantidades de fluido proteínico tanto para la cavidad del vítreo como para el espacio subretiniano. En segundo lugar, la neovascularización que normalmente asociamos con crecimiento en la cavidad vítrea también puede verse en el espacio subretiniano. Por último, estos vasos sanguíneos pueden sangrar tanto en la cavidad vítrea como en el espacio subretiniano.¹⁷³ Además, se ha demostrado que las células de la cresta retiniana o de la hialoides en regresión y las de la túnica vasculosa lentis organizan el colágeno del vítreo, que está muy unido a la retina.¹⁷⁴ Esto crea tracción en estos vasos permeables y genera una fuga adicional de fluido y sangre. En la ROP de fase 4, el desprendimiento comienza en la cresta de la retina. Los desprendimientos sin tracción en el área de la cresta normalmente se asientan espontáneamente.

1.5.2. Consideraciones preoperatorias

En el preoperatorio es importante evaluar la transparencia de la córnea y la profundidad de la cámara anterior, la presión intraocular y el tamaño del globo. Los niños con ROP pueden tener una presión intraocular muy elevada sin presentar ni los

síntomas clínicos propios de esta presión elevada ni una córnea nublada.¹⁷⁵ Se emplea anestesia general en todos los casos. Previamente al tratamiento se instalan gotas midriáticas. Para una correcta dilatación, se aplica ciclopentolato al 0,5% y fenilefrina al 2,5%, repitiendo la dosis a los 10 minutos, aproximadamente una hora antes de la intervención.

1.5.3. Intervención quirúrgica

Dado que por definición la mácula está afectada en los estadios 4B y 5, los resultados visuales, a pesar de la reaplicación de retina, son generalmente insatisfactorios, raramente mejores que 20/400.^{159, 160, 161, 162} El estadio 4A, donde la mácula está aplicada, representa una oportunidad para interrumpir este proceso devastador antes de que ésta se desprenda.

La reaplicación de la retina se puede conseguir a través de la cirugía vitreoretiniana, el cerclaje escleral o la combinación de los dos procedimientos. Se cree que la patofisiología principal del desprendimiento de retina en la ROP es traccional. Los componentes traccionales son numerosos, incluyendo el tejido proliferativo sobre y entre la cresta, el cristalino y la pars plicata.¹⁷⁶ A diferencia del cerclaje escleral, la vitrectomía aborda directamente los componentes traccionales, dejando a la retina una aplicación secundaria después de que el líquido subretiniano y el exudado han sido absorbidos por el epitelio pigmentario de la retina. Otras ventajas de la vitrectomía sobre el cerclaje escleral son la ausencia de riesgo de anisometropía, la falta de necesidad de una cirugía secundaria para explantar o cortar el elemento usado, y una mayor tasa de aplicación de la retina (el 90 %¹⁶⁴ versus el 70 %¹⁶²).

Por estos motivos, actualmente la vitrectomía con/sin preservación del cristalino es el tratamiento de elección en los estadios 4 y 5 de la ROP.

1.5.3.1. Vitrectomía en estadio 4.

Debido a la menor efusión uveal y a la menor presencia de sangre subretiniana en ojos tratados mediante láser en comparación con los tratados con la crioterapia, los ojos con el estadio 4A están más tranquilos y pueden ser tratados mediante cirugía vitreoretiniana más precozmente, dada la alta probabilidad de progresión a los estadios 4B y 5 si no son tratados. Dos estudios han mostrado tasas de éxito anatómico del 90 % o mayores empleando la vitrectomía con preservación del cristalino (VPC).^{164,176} Además, se ha visto que los resultados anatómicos son comparables con los de la vitrectomía/lensectomía para el estadio 4B, pero la VPC ofrece mejores resultados visuales a los 3 años de edad.¹⁷⁷

Se considera que el tiempo ideal para la intervención en ojos con el estadio 4A de ROP es cuando la actividad vascular ha desaparecido y el desprendimiento de retina es incipiente.¹⁶⁴

La técnica quirúrgica consiste en vitrectomía 23G sin trócares ni microcánulas, entrando por la pars plicata. Se realiza una vitrectomía central abordando el vítreo organizado en cuatro planos: transvítreo desde cresta a cresta, cresta a periferia, cresta a cristalino y vítreo central/papila a cresta. Cuando se ha completado la vitrectomía, se realiza un recambio fluido-aire. Se cierran las esclerotomías con Vicryl 8/0 y se coloca al niño en decúbito prono para que la burbuja desplace el fluido subretiniano lejos de la mácula.¹⁷⁵

Las complicaciones más importantes de una vitrectomía incluyen la endoftalmitis, el desprendimiento de retina regmatógeno y el desarrollo de cataratas. Aunque la endoftalmitis es una complicación potencialmente devastadora, su incidencia es de 1 por cada mil casos.¹⁶⁴ La incidencia del desprendimiento regmatógeno en ojos tratados en estadio 4^a, descrito en adultos, es menor del 1 %, dada la extensa retinopexia

en los ojos de los prematuros.¹⁷⁶ El desarrollo de las cataratas después de la VPC se ha visto en un 15 % de los niños.¹⁷⁸

1.5.3.2. Vitrectomía en estadio 5

Lo más importante en el tratamiento quirúrgico en la ROP en fase 5 es el reconocimiento de la configuración del desprendimiento de la retina. La configuración anatómica aquí tiene tres configuraciones básicas: embudo abierto central, embudo central parcialmente cerrado y embudo central cerrado.¹⁷⁹ El embudo se define como la retina que hay entre la cresta y el área del nervio óptico.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas en la fase 5 se limitan a la lensectomía cerrada, la vitrectomía de la pars plicata, con disección de tejido retrolental y prerretiniano, acompañada ocasionalmente de drenaje del fluido subretiniano y, excepcionalmente, de un procedimiento escleral.¹⁷⁹ También se ha usado la vitrectomía a cielo abierto con lensectomía intracapsular cuando existe opacidad corneal.¹⁸⁰

Debido a que el ojo del prematuro no tiene pars plana, la entrada se realizará a través de la pars plicata, la raíz del iris o el limbo.¹⁸¹ Tras acceder al ojo, se lleva a cabo una lensectomía completa, con extracción capsular en los ojos con configuración de embudo abierto.^{182, 183} Se procederá a la apertura del tejido retrolental con cuchillete de 25G y pinza. La disección se continuará hacia el centro del ojo con la ayuda de un material viscoelástico para desplazar la retina hacia atrás. Es muy importante la disección del tejido en el polo posterior y encima de la papila, ya que el principal objetivo de la cirugía es reaplicar la mácula. Después de liberar la tracción del túnel central, abordaremos la periferia anterior. Habiendo relajado la retina periférica, se realiza un recambio fluido-aire para evitar adherencia entre la retina plegada y el iris así

como para reapiñar la retina. Tras la intervención se coloca al lactante en decúbito prono durante 24 horas.

2. Planteamiento del problema

Como hemos visto en la revisión de la literatura, la terapéutica de la ROP se ha visto constantemente rodeada de una discusión acerca del tipo de tratamiento y el tiempo más adecuado de su aplicación. La problemática hallada aquí, aparte de la disminución de los efectos desfavorables de la ROP, es también mejorar el resultado funcional a largo plazo. Los errores refractivos, el estrabismo, la anisometropía y la ambliopía son problemas frecuentes en los niños prematuros y en ojos con ROP remitida.¹⁸⁴ Se ha postulado que su incidencia puede aumentar no solamente conforme a la severidad de ROP pero también por el tratamiento en estadios severos de la ROP.¹⁸⁵ Esto lleva a un seguimiento estrecho de los niños prematuros con ROP tratada y a un desarrollo de estudios comparativos.

Casi una década después del estudio multicéntrico sobre el uso de la crioterapia en la enfermedad umbral de la retinopatía de prematuridad,²¹ se publicaron los resultados funcionales y estructurales para comparar el tratamiento con la crioterapia y el que usaba láser.¹²² Los resultados salieron a favor de este último; la agudeza visual media era significativamente mayor en el grupo tratado con láser y esta diferencia persistía a pesar del tratamiento de ambliopía en los casos necesarios. La razón para la diferencia en el resultado final a largo plazo no parecía clara. El grupo tratado con la crioterapia demostró una mayor incidencia de casos con tracción macular, lo cual después de un análisis detallado se ha demostrado que era un factor importante en estos ojos, y sin embargo no se descartó la existencia de otros factores responsables de las diferencias entre los dos tratamientos.

La aplicación de la ablación de la retina para el tratamiento de la retinopatía severa ha resultado en una disminución de los eventos adversos, como los desprendimientos de retina, cuyo punto final era la ceguera. Aunque algunos autores han sugerido que estos tratamientos, especialmente la crioterapia, pueden aumentar la

prevalencia de la miopía y el astigmatismo^{123, 185, 186, 187}, otros estudios no han encontrado diferencias en la severidad de los errores refractivos en los ojos tratados con la crioterapia versus los tratados con láser.^{188, 189} Los datos obtenidos en un estudio multicéntrico randomizado – CRYO-ROP²¹– indicaron que el grado de los errores refractivos dependía de la severidad de ROP y no del tipo de tratamiento. En 2003 el estudio ETROP²² sugirió que los resultados estructurales y funcionales podrían ser mejorados si el tratamiento se aplicaba en estadios precoces al estadio umbral de ROP. A la revisión de 6 años¹⁹⁰ para el astigmatismo y 3 años para la miopía¹⁹¹, se concluyó que la severidad de los errores refractivos no dependía del tiempo de la aplicación del tratamiento, sino de la presencia o no de cambios residuales post-regresión de ROP, como un estrechamiento de los vasos o una ectopia macular; en otras palabras, que el grado, en particular de miopía, dependía de la cicatrización inducida por la propia enfermedad.

Como se puede ver, aunque los resultados con láser han sido superiores a los de la crioterapia, sigue existiendo una diversidad de opinión acerca del efecto de la ablación periférica retiniana en ROP a largo plazo, los factores de riesgo para el desarrollo de los errores refractivos y las posibles complicaciones del tratamiento. En la literatura española se han hallado escasas publicaciones sobre los resultados funcionales y estructurales del láser.^{192, 193, 194}

Para seguir tomando decisiones terapéuticas, especialmente ahora al principio de la nueva etapa de introducción de los anti-VEGF en el tratamiento de ROP, es necesaria una valoración final, después de un seguimiento a largo plazo, del tratamiento actual con láser. La falta de resultados funcionales y estructurales a largo plazo en España ha llevado al planteamiento y diseño de este estudio.

3. Hipótesis y objetivos

Actualmente la fotocoagulación con láser ha reemplazado prácticamente a la crioterapia y ha dado un índice de buenos resultados igual o superior a la crioterapia, ofreciendo una menor tasa de complicaciones.

Los resultados funcionales del láser a largo plazo no han podido ser establecidos con certeza por las investigaciones realizadas hasta el momento. La mayoría de estudios publicados proviene de literatura extranjera y no refleja las características demográficas ni la realidad clínica existente en nuestro medio. En la literatura española existen estudios puntuales sobre los resultados funcionales de este modo de tratamiento de la retinopatía del prematuro. Los estudios publicados son pequeños, de carácter retrospectivo, con dispares definiciones del éxito y periodos de seguimiento cortos.

A pesar de las limitaciones compartidas con estudios previos, un trabajo como este tiene características que lo hacen valioso, como la aportación de un importante número de casos, un tiempo de seguimiento prolongado, una población que muestra las características propias de los pacientes españoles y un análisis de los resultados de la actividad habitual en un hospital especializado en esta patología. Esto se convierte en una oportunidad para evaluar resultados del tratamiento con láser de la retinopatía del prematuro y también para encontrar puntos de mejora en el futuro.

Este trabajo tiene como objetivos fundamentales los siguientes:

1. Evaluar los resultados funcionales de la fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro a largo plazo.
2. Identificar los factores de riesgo asociados al resultado funcional malo.
3. Evaluar los resultados estructurales de la fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro a largo plazo.
4. Identificar las posibles complicaciones del láser.

5. Identificar los posibles factores de riesgo para el desarrollo de los errores refractivos.
6. Describir la experiencia del Hospital La Paz en el manejo de la retinopatía del prematuro.

4. Material y método

4.1. Pacientes

Se trata de un análisis de pacientes menores de 15 años intervenidos de retinopatía del prematuro en el Servicio de Oftalmología Inafatil del Hospital Universitario la Paz (Madrid). Se incluyen los pacientes fotocoagulados en 2008 o antes, procedentes de la Unidad Neonatal del propio hospital o remitidos desde otros hospitales.

4.2. Diseño del estudio

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo, basado en los datos registrados en las historias clínicas de los pacientes, los cuales se identifican a partir del registro interno informatizado de la Unidad Neonatal. Las historias clínicas se obtienen del archivo del hospital infantil, o bien cuando el paciente acude a una revisión de su patología.

Los datos se recogen mediante una plantilla en la que se incluyen:

1. Las variables **demográficas**: sexo, edad gestacional (EG), peso al nacimiento (PN) y procedencia.
2. Las enfermedades **neonatales**: hemorragia intraventricular (HIV) (grado 1-4), leucomalacia periventricular (LPV) (ecográfica o quística) y parálisis cerebral (PC).
3. Los **datos clínicos** de la revisión a los 5 años y de la última revisión registrada en la historia del paciente, como:
 - A. **Agudeza visual**: la agudeza visual mejor corregida utilizando 'E' Snellen a 4 metros o el test de Pigassou en caso de los niños que no colaboraban.

- B. **Refracción** (medida con el auto-refractómetro portátil, después de la instilación de ciclopentolato al 1 % tres veces con un intervalo de 10 minutos: miopía, hipermetropía, astigmatismo).
- C. **Estrabismo:** presencia o no de cualquier estrabismo.
- D. **Ambliopía:** presencia o no de ambliopía estrábica, anisométrica, ametrópica y por privación.
- E. **Datos anatómicos:** presencia o no de alteraciones del polo anterior y del polo posterior.
- F. **Datos referentes a la gravedad de ROP:** estadio umbral y pre-umbral, el tiempo de regresión de ROP, el grado Plus (leve, moderado, grave), el grado ROP (1, 2, 3), zona ROP (Anterior- ZIIA; Posterior-ZIIP+/-ZI).
- G. **Datos relacionados con el láser:** número de impactos.

4.3. **Técnica de la evaluación de la retinopatía del prematuro**

Todos los pacientes cumplían los criterios de exploración oftalmológica según las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría, la de Oftalmología y la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo¹⁹⁵ (Tabla 5).

Tabla 5 Pautas para las revisiones oftalmológicas en prematuros.

1. La retina avascular, sin ROP detectable:

Vasos llegan a la zona I o II posterior: revisar cada semana

Vasos llegan a la zona II anterior o zona III: revisar cada 2-3 semanas


2. Presencia de retinopatía (ROP):

Grado 1 o 2, sin plus, en la zona II anterior o III: cada 2-3 semanas

Grado > 2 (cualquier zona): cada 1 semana

Zona I o II posterior (cualquier grado): cada 1 semana

El cribado para la exploración oftalmológica incluía todos los que tenían un peso inferior a 1.250 g y/o 32 semanas de edad gestacional al nacimiento. La exploración se realizaba siempre por oftalmólogos pediátricos experimentados. Cada exploración quedaba recogida en un sistema de anotación basado en la Clasificación Internacional de la ROP (Figura 4) y cada RN era clasificado según el máximo grado evolutivo presente.



Hospital Universitario La Paz
SaludMadrid Comunidad de Madrid
OFTALMOLOGIA INFANTIL C64. 010643

FECHA EXPLORACION _____

APELLIDOS _____ NOMBRE _____ N.H. _____

PESO AL NACER _____ PESO ACTUAL _____

EDAD GESTACIONAL _____ EDAD ACTUAL _____

DISTRES RRN _____ SEPSIS _____

DUCTUS AP _____ HEMORRAGIA IC _____

TRASFUSIONES y ET _____ ENTEROCOLITIS N _____

FACTORES MATERNOS _____

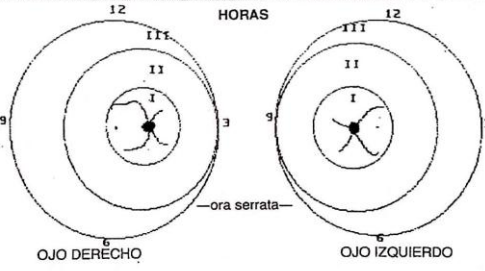
TEST DE APGAR _____ APNEAS _____

O2 _____

RIESGO ROP

○ OD	○ OI
leve	leve
medio	medio
grave	grave

HORAS



OJO DERECHO OJO IZQUIERDO

Ojo Derecho

ZONA III	ZONA II	ZONA I
11-12	12-1	
10-11	1-2	
9-10	2-3	
8-9	3-4	
7-8	4-5	
6-7	5-6	

Ojo Izquierdo

ZONA I	ZONA II	ZONA III
11-12	12-1	
10-11	1-2	
9-10	2-3	
8-9	3-4	
7-8	4-5	
6-7	5-6	

0-No se puede ver oftalmoscópicamente

1-Línea de demarcación

2-Cresta

3-Cresta y proliferación vítrea

4-4a. DR sin afectación macular

5-4b. DR con afectación macular

6-5. DR con total túnel abierto

7-5. DR total con túnel estrecho

8-5. DR total con túnel indeterminado

9-AVASCULAR, retina reimplacada, no retinopatía por el momento

Figura 4 Sistema de anotación basado en la Clasificación Internacional de la ROP.

El tratamiento se indicaba según los criterios internacionalmente aceptados, teniendo en cuenta los estudios CRYO-ROP y ETROP (Tabla 6). A partir del año 2005 se usaban únicamente los criterios ETROP.

Tabla 6 Indicaciones del tratamiento del Hospital Universitario La Paz hasta el año 2004-2005.

1. Enfermedad umbral en zona II anterior
2. Enfermedad pre-umbral (definida como ROP tipo 1 en el ETROP):
 - en zona I o II posterior: cualquier grado con enfermedad "plus" o el grado 3 sin ella
 - en zona II anterior: grados 2 y 3 con "plus"
3. ROP en ojo único (anatómica y/o funcionalmente).
4. ROP en la que existan dudas acerca de su extensión.
5. ROP en la que existan dudas acerca del seguimiento posterior del niño

Una vez detectada la indicación, el tratamiento se llevaba a cabo dentro de las primeras 72 horas. En todos los casos con necesidad de tratamiento se obtenía un consentimiento firmado por los padres o tutores.

Después del tratamiento, las exploraciones se repetían cada 1-2 semanas hasta que se aseguraba involución en la ROP tratada. Posteriormente los pacientes seguían revisiones periódicas en la consulta de oftalmología infantil del Hospital La Paz.

4.4. Técnica del tratamiento

4.4.1. Anestesia

Todos los casos recibieron tratamiento bajo anestesia general en UCI neonatal o quirófano. Durante el procedimiento el niño se mantenía bajo una monitorización cardiorrespiratoria completa con pulsioximetría, a una temperatura alta debajo de un calentador abierto.

4.4.2. Dilatación

Previamente al tratamiento se instalaron gotas midriáticas. En todos los casos, para una correcta dilatación, se aplicó ciclopentolato al 0,5 % y fenilefrina al 2,5 %, repitiendo la dosis a los 10 minutos aproximadamente una hora antes de la intervención.

4.4.3. Metodología de la fotocoagulación

En todos los casos se aplicó láser diodo a 810 nm. Se utilizó una fuente de láser unida a través de una fibra óptica a un oftalmoscopio binocular indirecto. Para visualizar y aplicar el tratamiento se utilizaron unas lentes convencionales (28 dpt) y depresores esclerales esterilizados (Figura 5). Inicialmente se empezaba por una duración del pulso de 300 mseg y 300 mW y se iba incrementando hasta conseguir producir una quemadura blanco-cremosa. El objetivo era hacer una fotocoagulación confluyente (con una distancia entre impactos equivalente a medio impacto) de toda la retina periférica avascular, empezando por el extremo anterior de la retina vascularizada. El tratamiento se hacía en una sola sesión y el número de impactos variaba en función del tamaño del área avascular a tratar. En caso de que no hubiera

signos de involución dentro de los 10-14 días siguientes al tratamiento, se aplicaba un tratamiento complementario.



Figura 5 Exploración y tratamiento con láser.

4.5. Definición de los conceptos

4.5.1. Resultado funcional

El resultado funcional se mide a través de la agudeza visual. Se define como un resultado funcional:

- Bueno: casos con $AV \geq 0,5$.
- Malo: casos con $AV < 0,5$.

4.5.2. Resultado estructural

Se define como un resultado estructural:

- Bueno: cuando persisten sólo lesiones cicatrízales periféricas del láser.
- Regular: cuando existen lesiones traccionales que provocan ectopia macular, DR periférico con mácula aplicada.
- Malo: cuando existe pliegue falciforme, DR que afecta a la mácula, o masa retrolental que ocluye el eje visual.

4.5.3. Clasificación de los errores refractivos

Los casos se distribuyen según la magnitud del error refractivo:

- Miopía: 0-3,0D (leve), 3,1-5,9D (moderada) y $\geq 6,0D$ (grave).
- Hipermetropía: 0-2,5D (leve), 2,6-5,9D (moderada) y $\geq 6,0D$ (grave).
- Astigmatismo: 0-1,5D (leve), 1,6-2,9D (moderado) y $\geq 3,0D$ (grave).
- Anisometropía (se calcula la diferencia entre los errores refractivos de ambos ojos - anisometropía esférica y astigmática):
 $\geq 1,5D$ (grave para esférica), $\geq 2,0D$ (grave para astigmática).

4.6. Análisis estadístico

Los datos fueron recogidos en hojas de cálculo (Excel, Microsoft, Redmond, Washington) y analizados con el programa estadístico SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). En los análisis por ojos, se trata cada ojo del mismo paciente como una variable independiente.

Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y/o porcentajes, y las variables cuantitativas como $\text{media} \pm k \cdot \text{desviación estándar}$. La comparación de las variables cualitativas se realiza con la prueba Chi-cuadrado de Pearson bajo hipótesis de independencia, y la de las variables cuantitativas utilizando:

- la prueba t de Student para evaluar la hipótesis de igualdad.
- la correlación de Pearson para evaluar la hipótesis de relación lineal entre variables independientes.
- Kruskal-Wallis para evaluar la hipótesis de igualdad de distribución.
- ANOVA para evaluar la hipótesis de igualdad.

Además, se realizaron análisis descriptivos de los datos recogidos y se elaboraron curvas de supervivencia tipo Kaplan-Meier para analizar la probabilidad de desarrollar la miopía en los pacientes prematuros tratados con láser.

En todos los análisis se considera como estadísticamente significativo un valor p menor a 0,05.

5. Resultados

5.1. Características de la muestra total

5.1.1. Tamaño de la muestra.

Se recogieron datos de 62 pacientes (116 ojos) tratados con láser diodo en el Hospital Universitario La Paz. 61 ojos fueron tratados según criterios umbral y 55 ojos según criterios pre-umbral (Figura 6). El 92 % de los pacientes incluidos en el estudio provenía de la Comunidad de Madrid. El 8 % restante incluía pacientes de: Cáceres, Ávila, Orense, Segovia y Guadalajara.

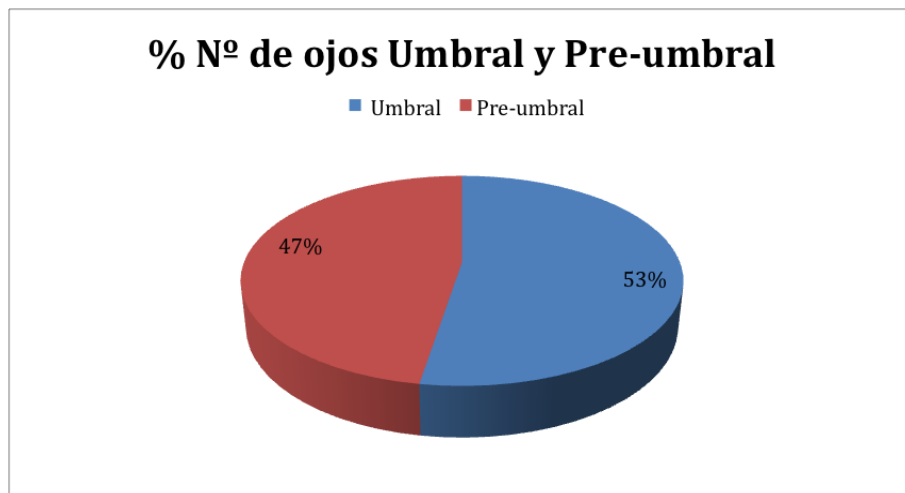


Figura 6 Estadio umbral y pre-umbral en el grupo total (%).

5.1.2. Sexo

La muestra total comprendía 29 (50 %) mujeres y 29 (50 %) hombres (Figura 7).

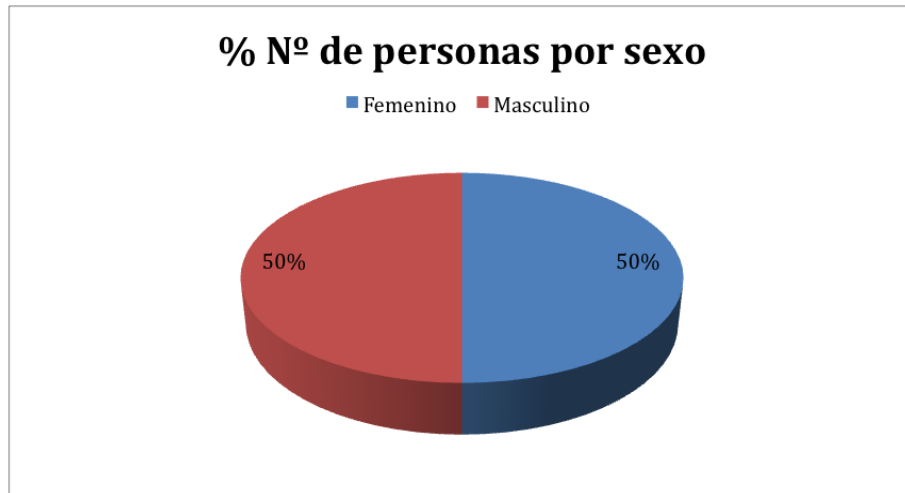


Figura 7 Porcentajes de hombres y mujeres en la muestra total.

5.1.3. Tiempo de seguimiento

El periodo de seguimiento comprendía desde el momento de la intervención hasta la última revisión anotada en la historia clínica del paciente. El promedio de seguimiento del grupo total era $7,3 \pm 3,15$ años (Figura 8).

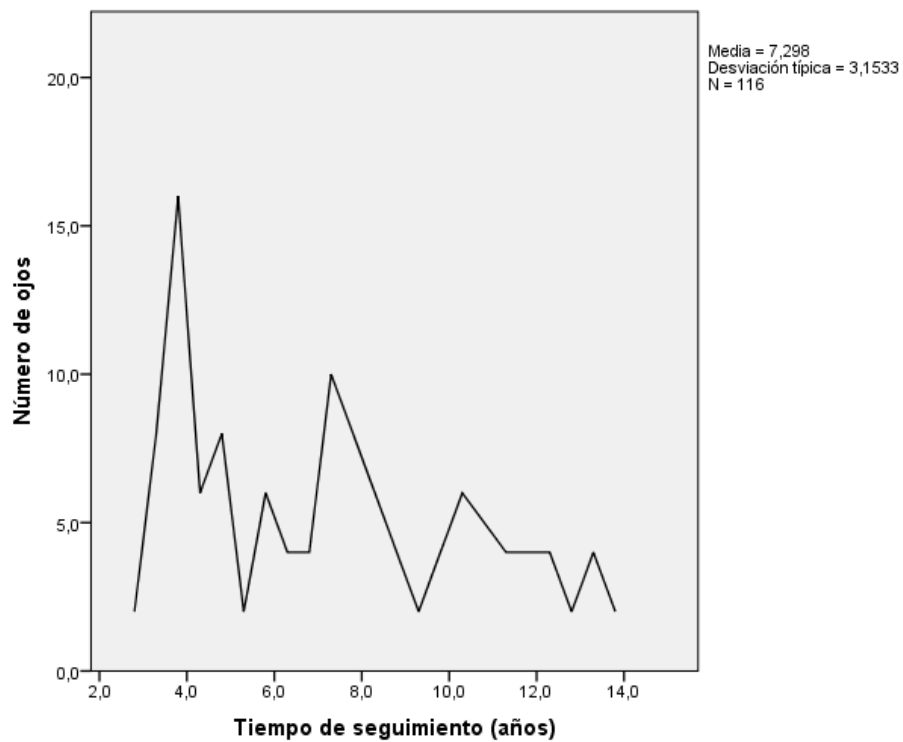


Figura 8 Distribución de los años de seguimiento.

5.1.4. Numero de impactos

El número de impactos comprendía un número de impactos dado en una sesión, o la suma de los impactos de todas las sesiones en el caso de una reintervención. La media de los impactos en el grupo total, umbral y pre-umbral, se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7 Numero de impactos en el grupo total, umbral y pre-umbral.

	<i>Grupo en total</i>	<i>Grupo Umbral</i>	<i>Grupo Pre-umbral</i>
Nº de impactos (media±DE)	1.146±423	1.206±405	1.081±435
Nº de impactos – Zona Anterior (media±DE)	969±316	976±306	962±327
Nº de impactos – Zona Posterior (media±DE)	1.403±428	1.429±366	1.356±532

Se encuentra diferencias significativas en las distribuciones de los números de impactos según la zona ROP para el grupo total ($p=0,000$), el grupo umbral ($p=0,000$) y el grupo pre-umbral ($p=0,01$). La zona posterior ha recibido un número de impactos significativamente mayor que la zona anterior.

La distribución del número de impactos se presenta en la Figura 9.

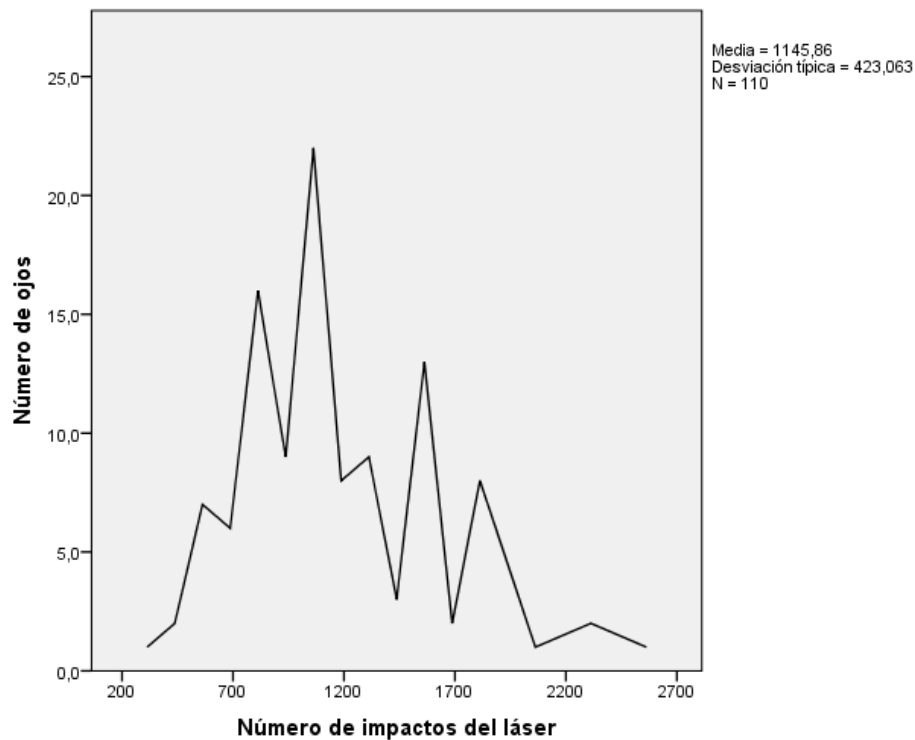


Figura 9 Distribución del número de impactos.

5.1.5. La gravedad de la ROP

La gravedad de la ROP, como explicamos en la sección de Material y Métodos, se define por el tiempo de regresión de la retinopatía, el grado ROP, el grado de la enfermedad plus y la zona de la localización de la enfermedad.

El tiempo de regresión comprendía desde el momento de la intervención hasta que se aseguraba involución en la ROP tratada. El promedio de regresión en el grupo total fue $34,84 \pm 29$ días. El 60 % de los casos involucionó en menos de 40 días (Figura 10).

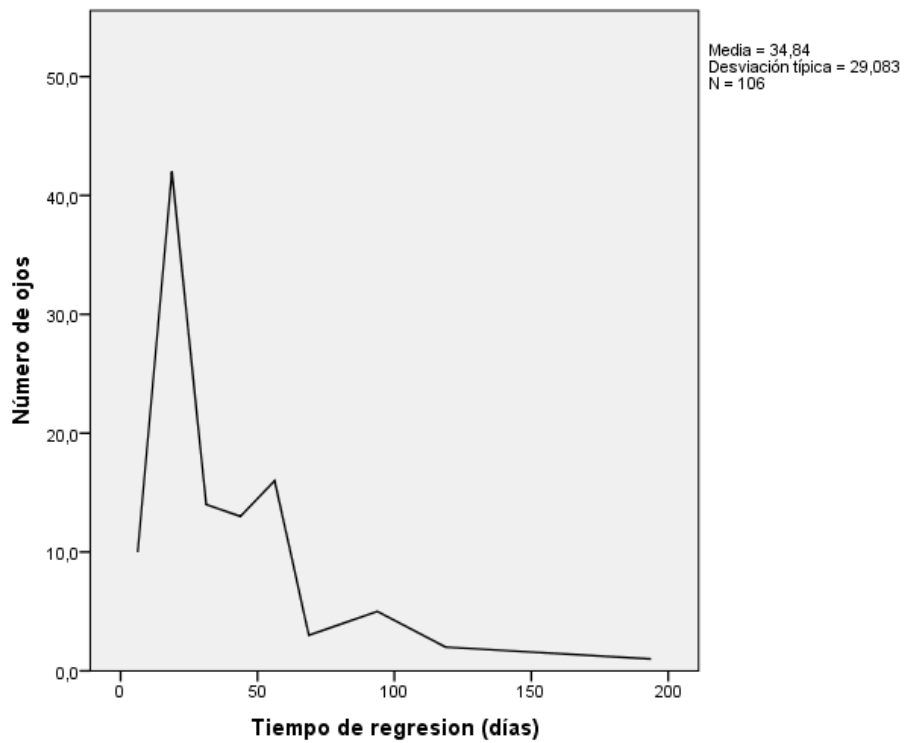


Figura 10 Distribución del tiempo de regresión de ROP.

La mayoría de los casos presentaba el grado 3 de la retinopatía (62 %) y el estadio leve-moderado de la enfermedad plus (84 %) en el momento del tratamiento. La localización más frecuente de la enfermedad era la zona II anterior (Figuras 11-13).

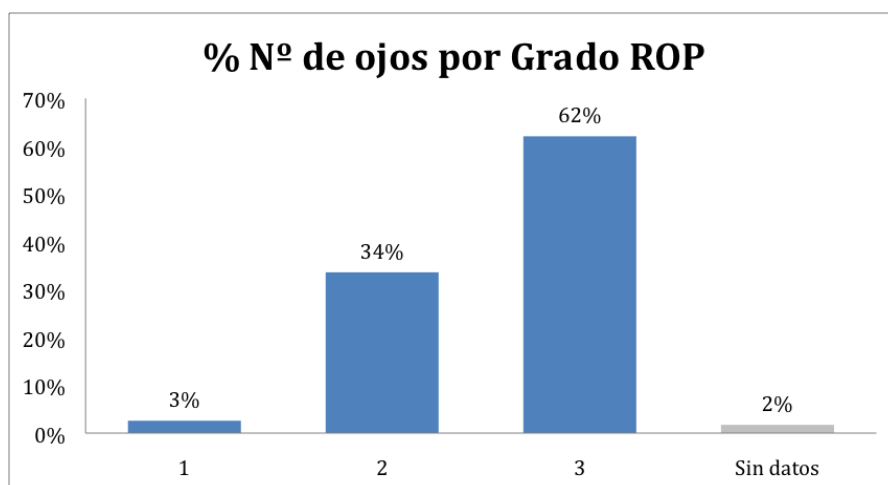


Figura 11 Distribución de la retinopatía según grados de la enfermedad.

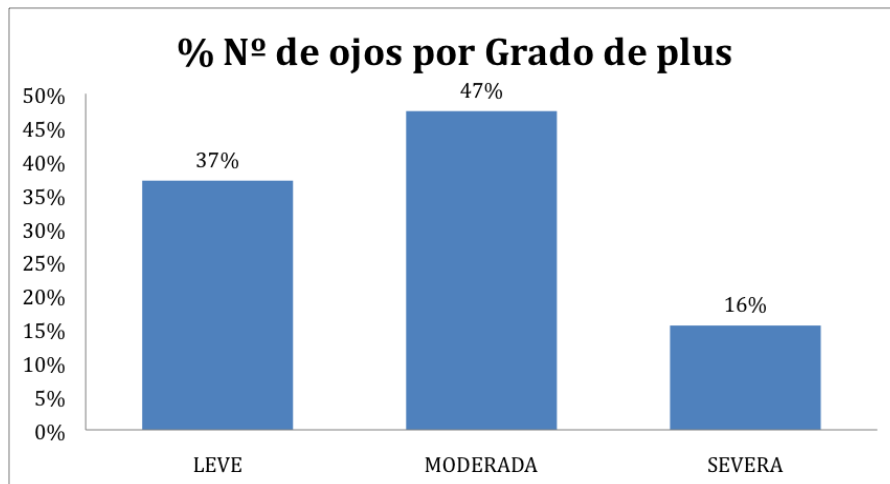


Figura 12 Distribución de la retinopatía según grados de la enfermedad plus.

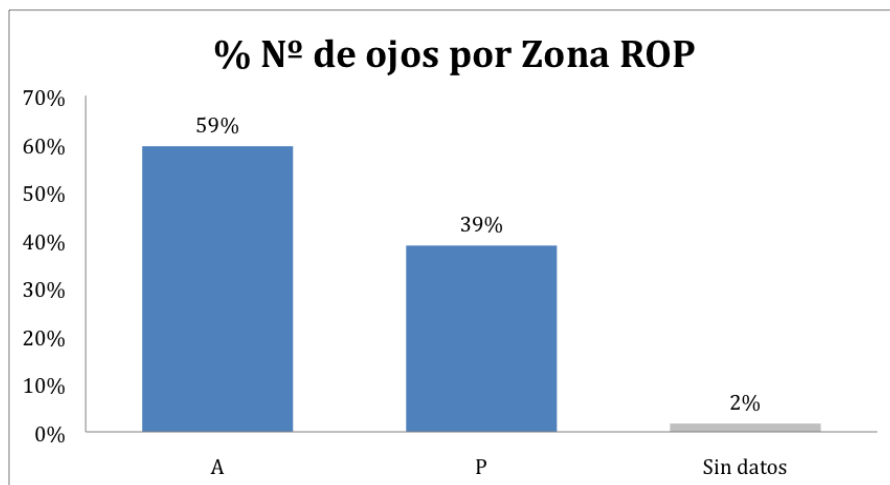


Figura 13 Distribución de la retinopatía según la localización.

5.1.6. Edad gestacional y peso al nacimiento

La edad gestacional media era $25,62 \pm 1,73$ semanas y el peso al nacimiento medio era $747,59 \pm 162,59$. Dos personas (4 ojos) tenían una EG de 32 semanas (el valor máximo). El PN se distribuía desde 475 hasta 1.250 g (Figuras 14-15).

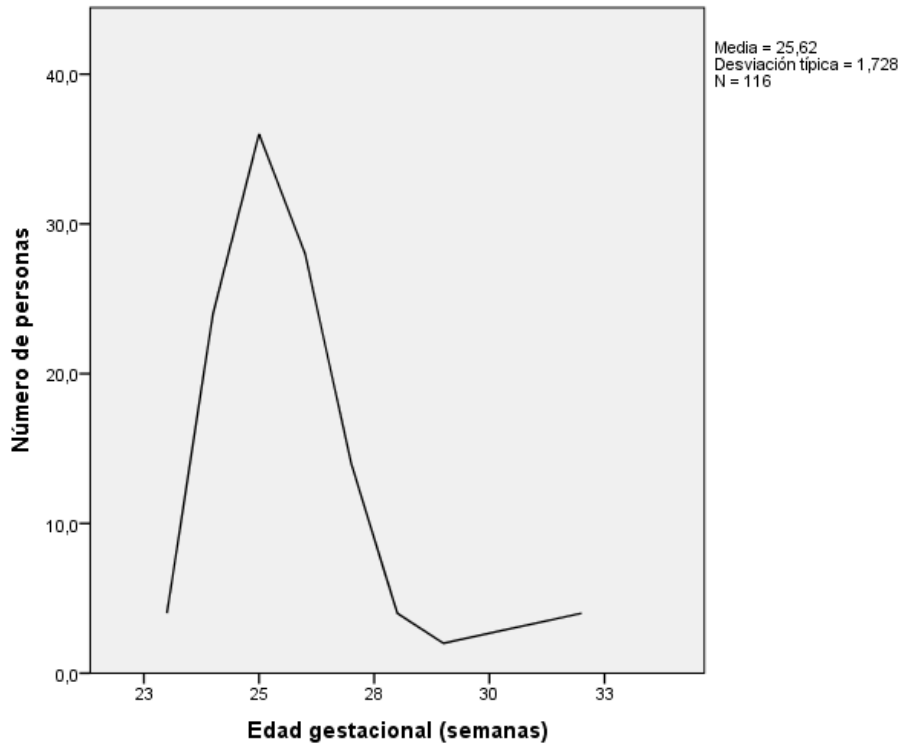


Figura 14 Distribución de la edad gestacional (semanas).

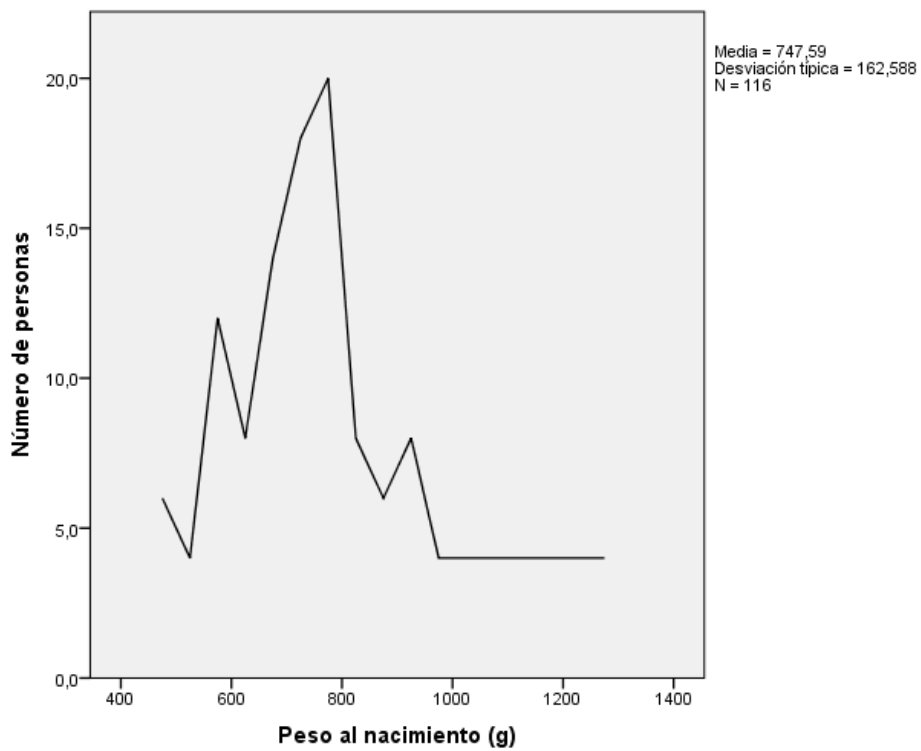


Figura 15 Distribución del peso al nacimiento (gramos).

5.1.7. Factores perinatales

Los factores perinatales incluían la hemorragia intraventricular (HIV), la leucomalacia periventricular (LPV) y la parálisis cerebral (CP). Como se puede apreciar en las Figuras 16-18, el 52 % de los casos tenía algún grado de HIV, el 48 % presentaba ecográficamente LPV y el 9 % de los pacientes ha tenido CP.

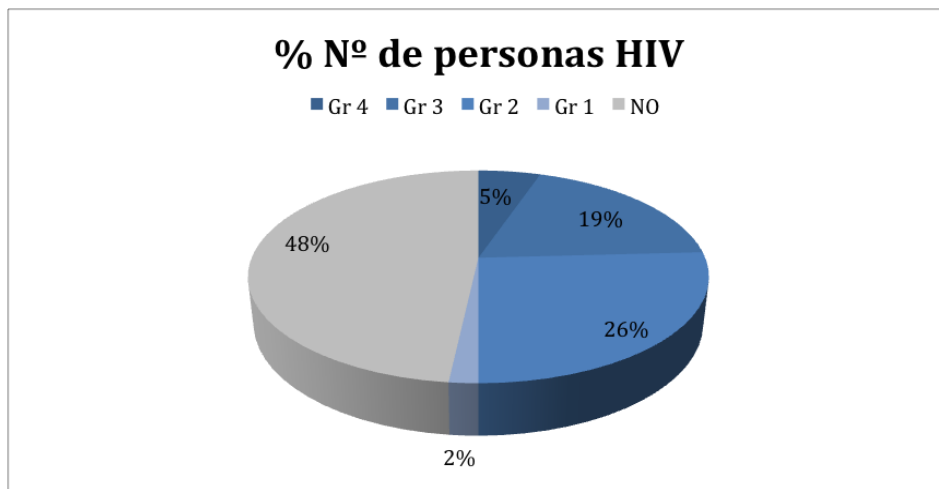


Figura 16 Distribución de la hemorragia intraventricular (HIV).

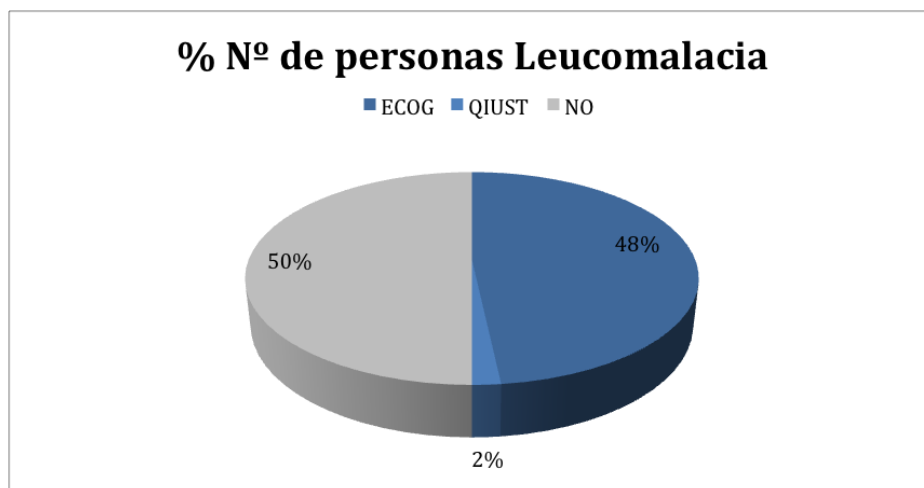


Figura 17 Distribución de leucomalacia (LPV).



Figura 18 Distribución de la parálisis cerebral (CP).

5.1.8. Grupo umbral y pre-umbral

Las características del grupo umbral y pre-umbral se presentan en la Tabla 8. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos umbral y pre-umbral para la edad gestacional, el peso al nacimiento, la edad al tratamiento, los factores neurológicos o los grados ROP y plus. Sí hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tiempo de seguimiento ($p=0,000$). El grupo umbral tuvo un tiempo de seguimiento mayor ($9,0\pm 2,64$ años) que el grupo pre-umbral ($5,4\pm 2,55$ años). Además, el grupo umbral comprendía significativamente más casos tratados en la zona posterior comparado con el grupo pre-umbral ($p=0,036$) y también tuvo significativamente mayor tiempo de regresión que el grupo pre-umbral ($p=0,001$).

Tabla 8 Descripción de la muestra total y de los subgrupos: Umbral y Pre-Umbral.

	<i>Grupo en total</i>	<i>Grupo Umbral</i>	<i>Grupo Pre-umbral</i>	<i>Sig.</i>
Mujeres n (%)	58 (50)	32 (52,5)	26 (47,3)	0,710
Hombres n (%)	58 (50)	29 (47,5)	29 (52,7)	
Edad gestacional (sem) (media \pm DE)	25,62 \pm 1,73	25,61 \pm 1,584	25,64 \pm 1,89	0,927
Peso al nacimiento (g) (media \pm DE)	747,59 \pm 162,59	754,85 \pm 143,926	739,53 \pm 182,08	0,614
Tiempo de seguimiento (años)(media \pm DE)(rango)	7,3 \pm 3,15 (2,8 a 13,9)	9,0 \pm 2,64	5,4 \pm 2,55	0,000
Edad al tratamiento (sem.)(media; DE)	9,69 \pm 2,42 (4 a 16)	9,48 \pm 2,26	9,93 \pm 2,6	0,317
HIV n (ojos) (%)	60 (51,7)	31 (51,7)	29 (48,3)	0,681
LPV n (ojos) (%)	58 (50)	27 (46,6)	31 (53,4)	0,174
PC n (ojos) (%)	10 (8,6)	5 (50)	5 (50)	0,674
Tiempo de regresión de ROP (días) (media; DE)	34,84 \pm 29 (6 a 193)	43,42 \pm 33,86	25,59 \pm 19,23	0,001

5.2. Resultados funcionales a largo plazo

5.2.1. Resultados funcionales en el grupo total

5.2.1.1. Agudeza visual final

Los datos de la agudeza visual se obtienen a los 5 años y en la última revisión.

Los resultados visuales a los 5 años se obtienen sobre 66 ojos de los 80 que pudieron ser explorados utilizando "E" Snellen. Se excluyen 5 pacientes (10 ojos) que no colaboraban y 2 pacientes (4 ojos) con parálisis cerebral.

La agudeza visual media a los 5 años fue de $0,72 \pm 0,3$ (Figura 19).

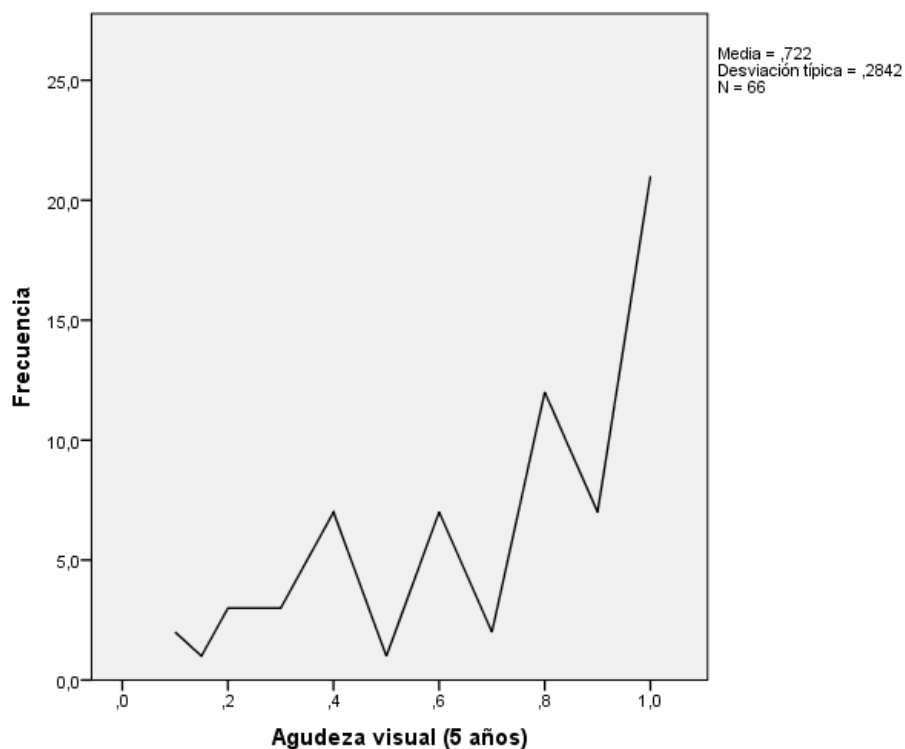


Figura 19 Distribución de la agudeza visual a los 5 años.

Los resultados visuales en la última revisión se obtienen sobre 80 ojos de los 116 que pudieron ser explorados utilizando "E" Snellen. Se excluyen 7 pacientes (14 ojos) que colaboraron sólo para el test de Pigassou, 5 pacientes (10 ojos) con parálisis cerebral que no colaboraron y 6 pacientes (10 ojos) que no colaboraron por retraso en el desarrollo psicomotor.

La agudeza visual media en la última revisión de los 80 ojos era de $0,763 \pm 0,28$ (Figura 20).

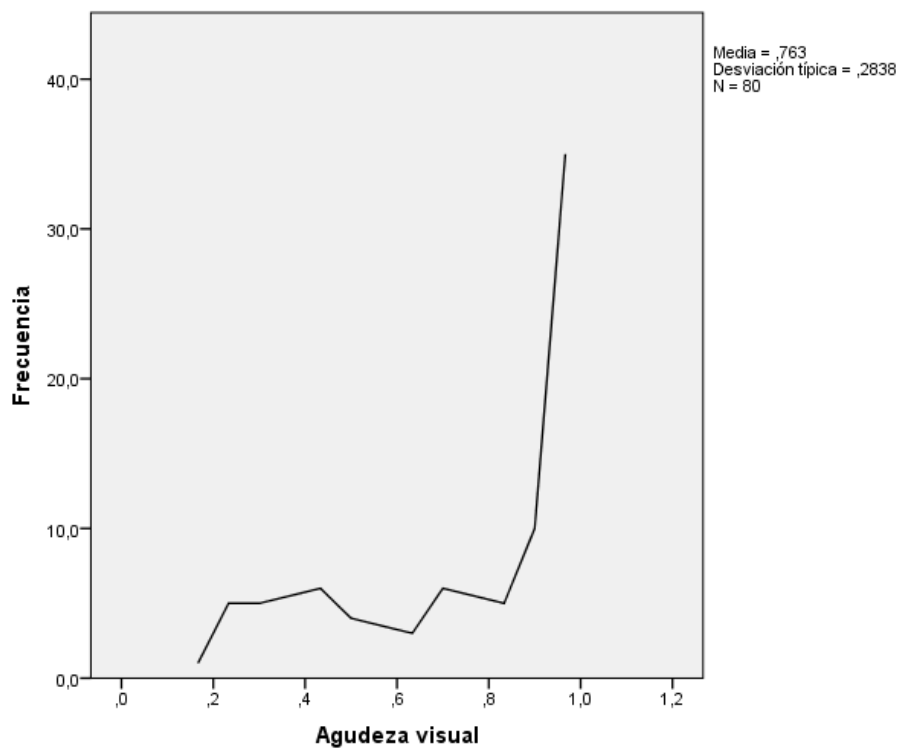


Figura 20 La distribución de la agudeza visual en la última revisión.

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la agudeza visual media a los 5 años y en la última revisión ($p=0,000$). Se observa una mejoría a lo largo de los años (Figura 21).

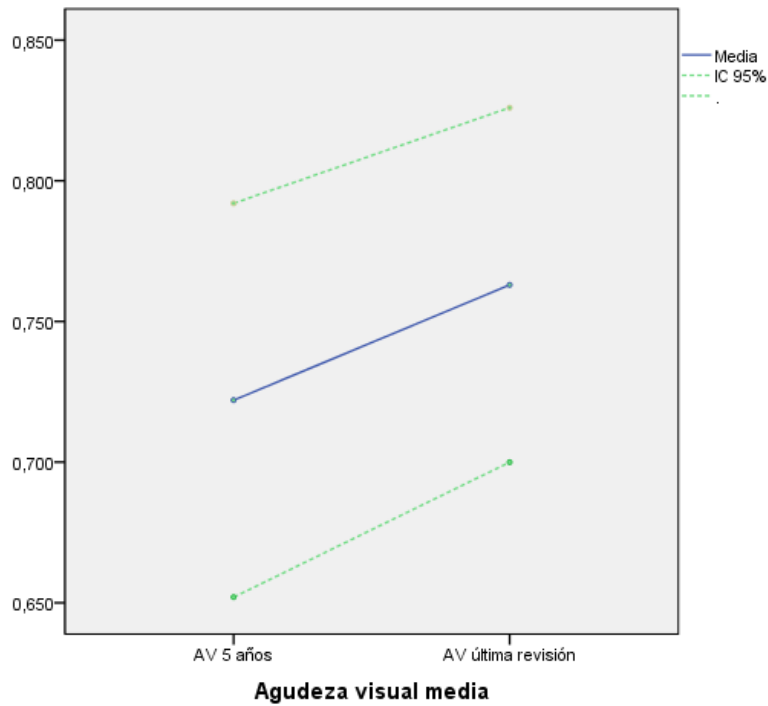


Figura 21 Agudeza visual media a los 5 años y en la última revisión.

El resultado funcional es bueno. El 78,75 % (63 ojos) de los casos (80 ojos) presenta $AV \geq 0,5$ en la última revisión y el 21,25 % (17 ojos) $AV < 0,5$ (Figura 22).

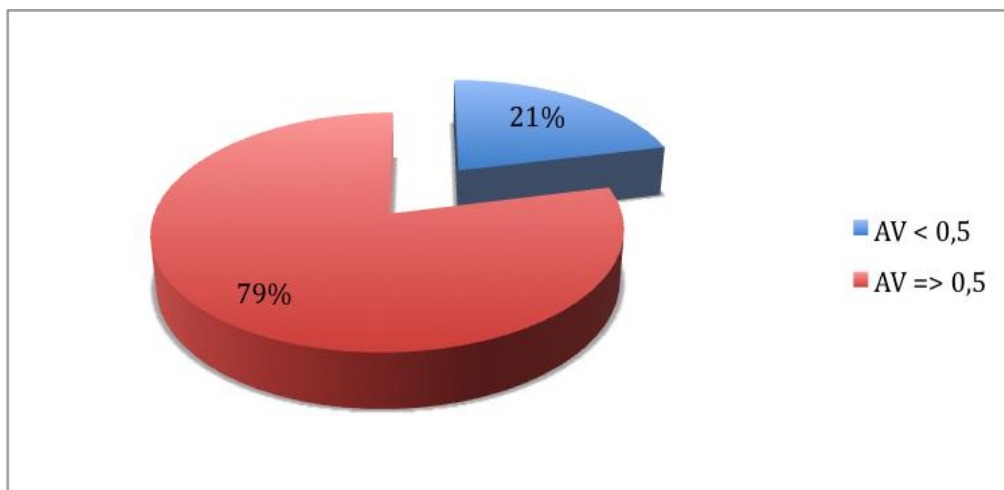


Figura 22 Distribución de AV: $\Rightarrow 0,5$ y $< 0,5$ (n=80) (%).

5.2.1.2. Errores refractivos finales

El equivalente esférico medio del grupo total en la última revisión fue $-3,21 \pm 5,37$ (Figura 23).

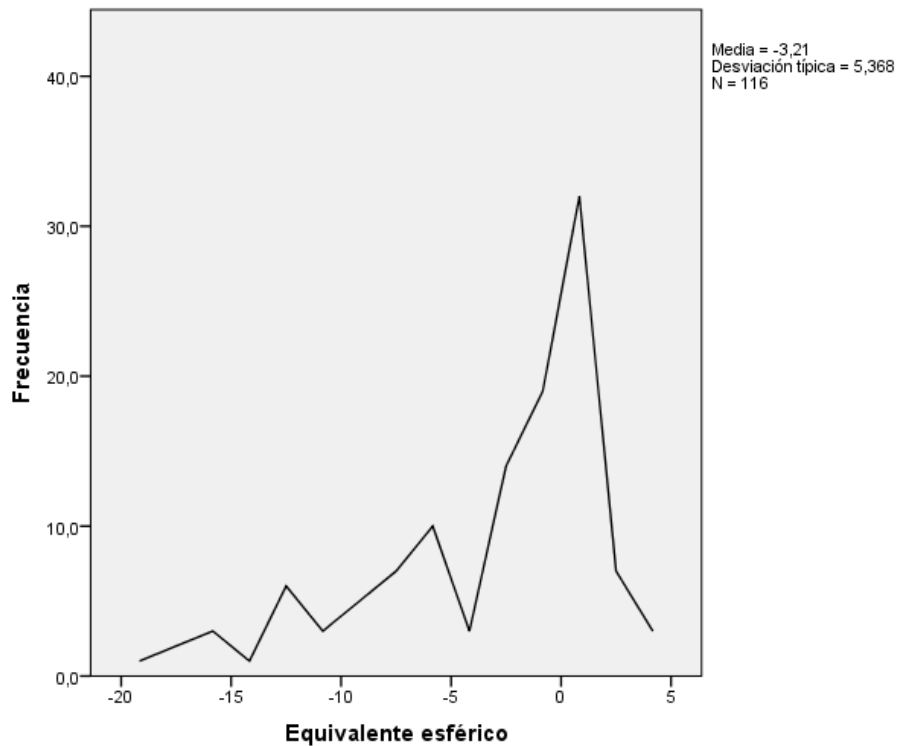


Figura 23 Distribución general de los errores refractivos en la última revisión (equivalente esférico).

Las Figuras 24-28 muestran los cambios en los errores refractivos desde la revisión a los 5 años de edad hasta la última revisión. Destaca un mayor porcentaje (53 %) de la miopía en la última revisión. Vemos que a lo largo de los años la hipermetropía media baja significativamente, la miopía media se mantiene en el rango de la miopía alta y el astigmatismo no cambia.

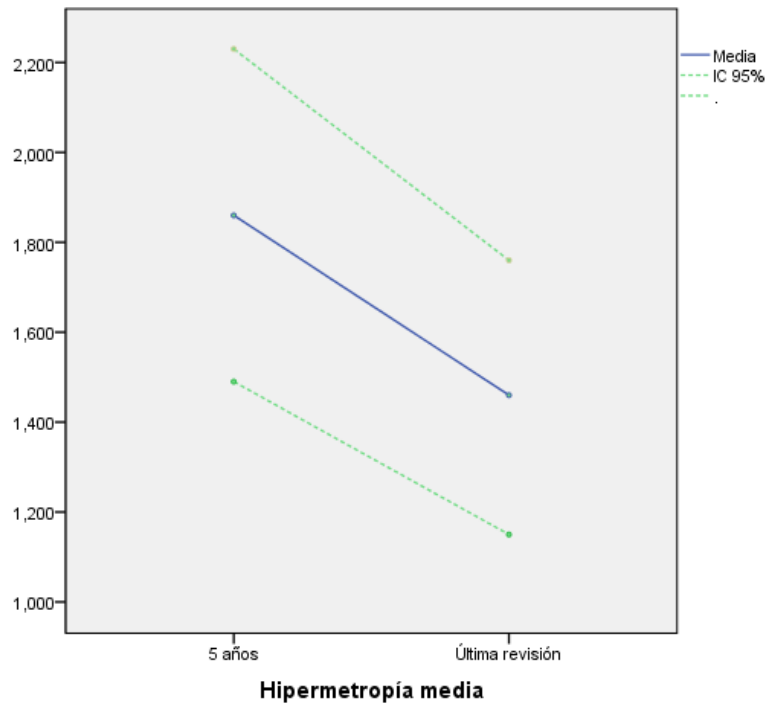


Figura 24 Hipermetropía media desde la revisión a los 5 años ($1,81 \pm 1,23$ D) hasta la última revisión ($1,46 \pm 1,11$ D).

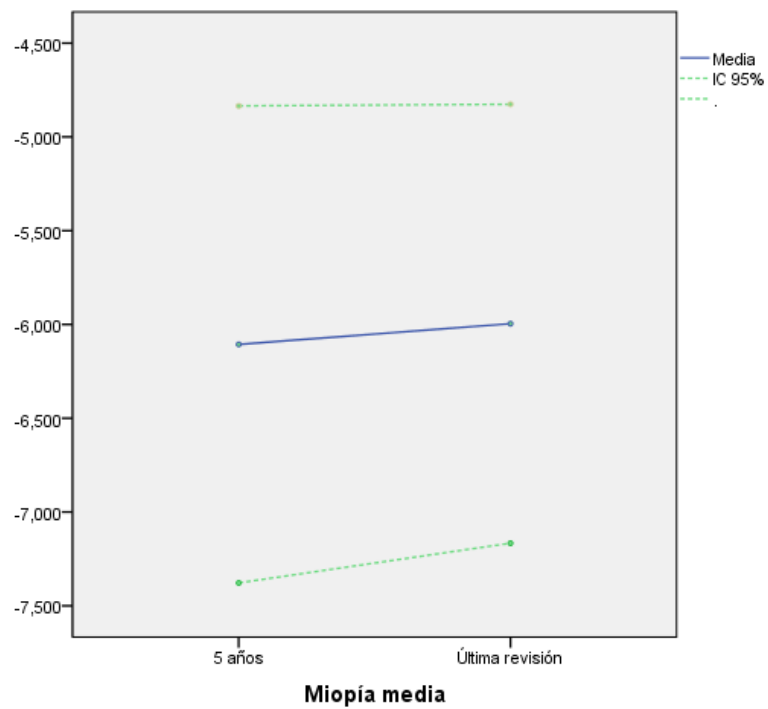


Figura 25 Miopía media desde la revisión a los 5 años ($-6,11 \pm 3,98$ D) hasta la última revisión ($-6,0 \pm 4,6$ D) ($p=0,018$).

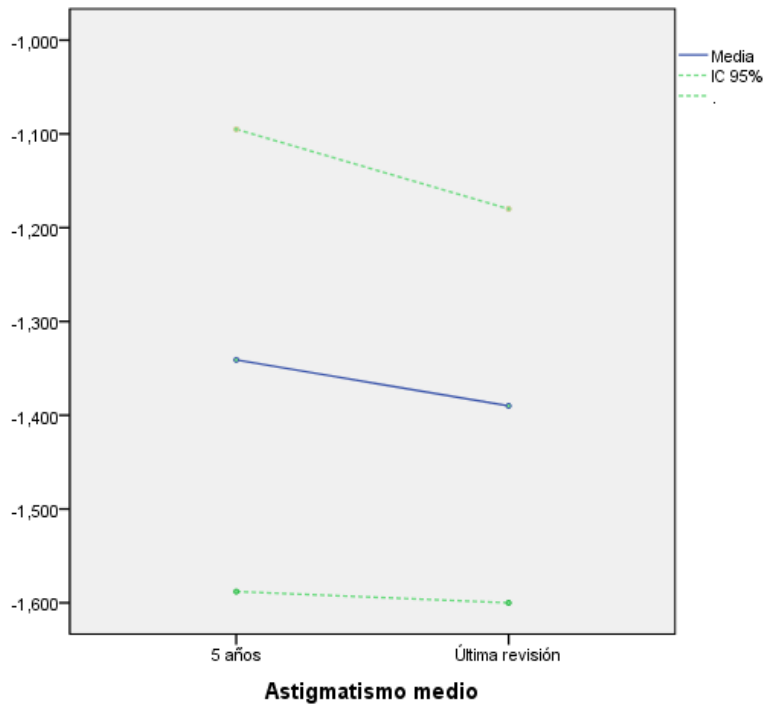


Figura 26 Astigmatismo desde la revisión a los 5 años ($-1,34 \pm 1,12$ D) hasta la última revisión ($-1,39 \pm 1,14$ D).

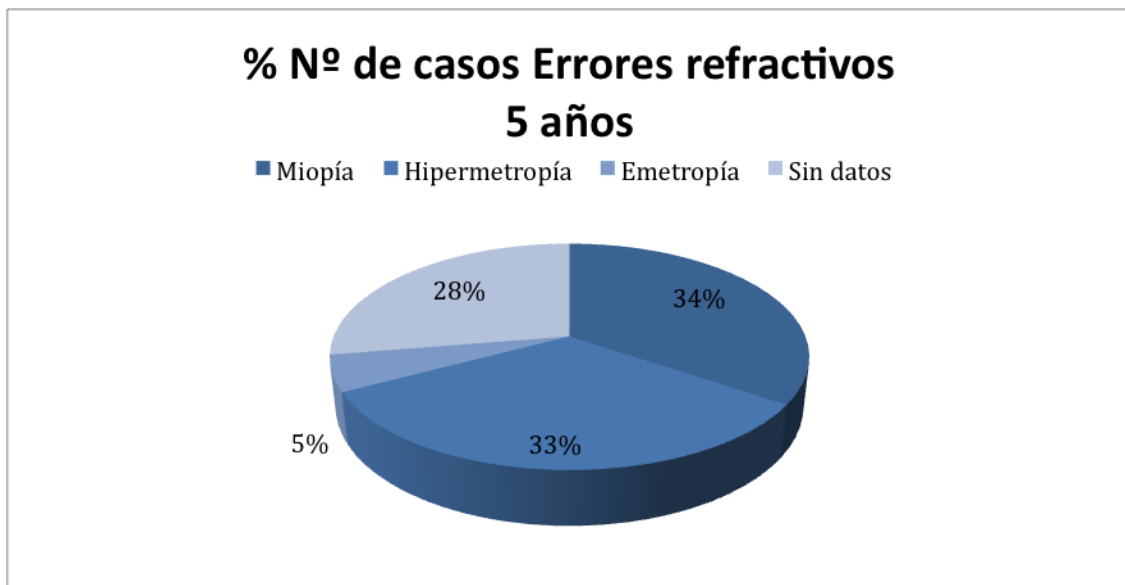


Figura 27 Distribución de los errores refractivos a los 5 años de edad.

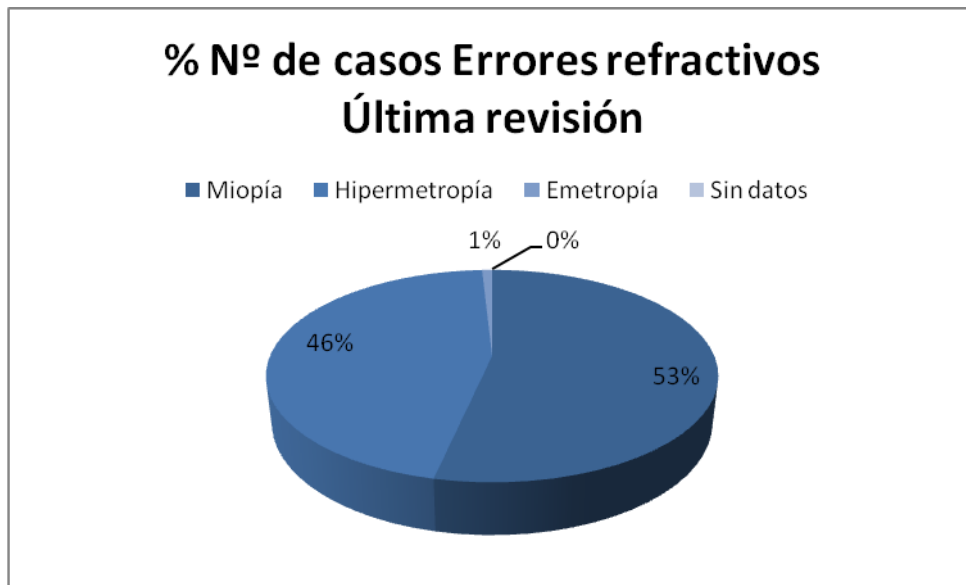


Figura 28 Distribución de los errores refractivos en la última revisión.

La distribución de los errores refractivos según la magnitud del error refractivo se presenta en las Figuras 29-31. Destaca un mayor porcentaje de miopía grave ($\geq 6,0D$) (45 %). No hubo casos con hipermetropía grave ($\geq 6,0D$). La mayoría de los casos con hipermetropía tenía hipermetropía leve (0-2,5D) (83 %).

En lo referente al astigmatismo, el astigmatismo medio en el grupo total era - $1,34 \pm 1,13$ D. El astigmatismo leve (0-1,5D) comprendía al 72 % del grupo y el astigmatismo grave ($\geq 3,0D$) sólo al 7 %.

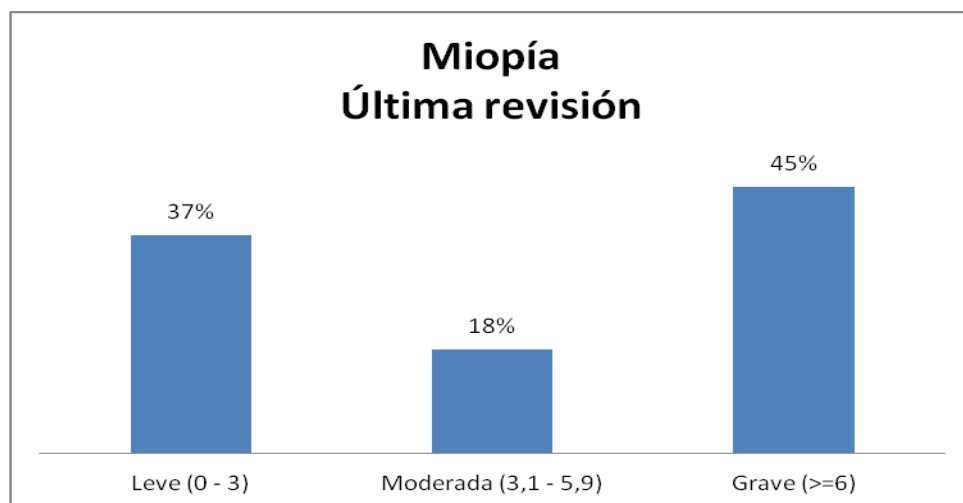


Figura 29 Distribución de la miopía según la magnitud del error refractivo.

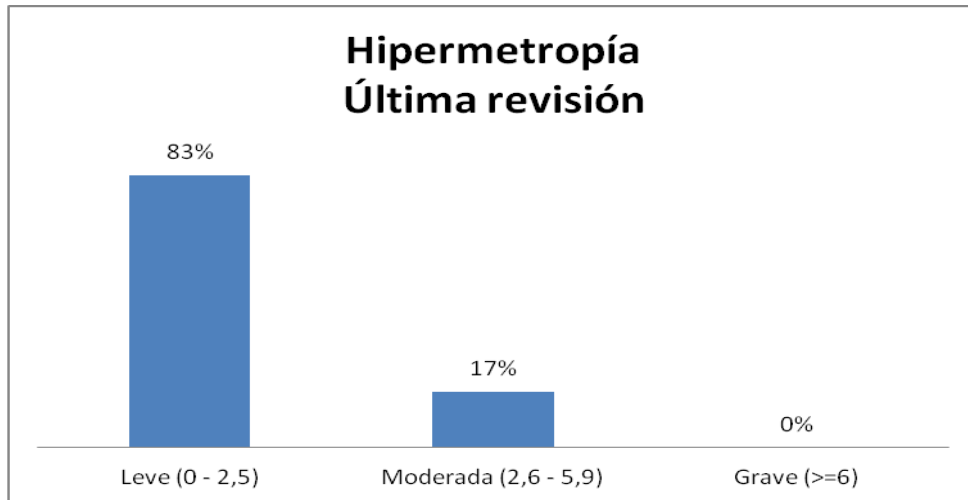


Figura 30 Distribución de la hipermetropía según la magnitud del error refractivo.

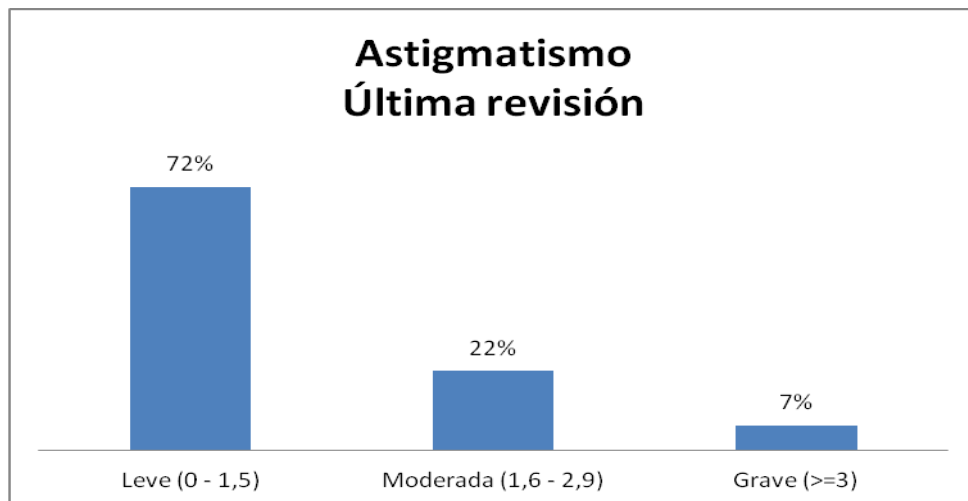


Figura 31 Distribución del astigmatismo según la magnitud del error refractivo.

La anisometropía, como explicamos en la sección de Material y Métodos, se define como la diferencia en el error refractivo entre un ojo y el otro en el mismo paciente. Las anisometropías esférica y astigmática medias eran $1,780 \pm 2,01$ y $-1,33 \pm 1,15$, respectivamente (Figuras 32-33).

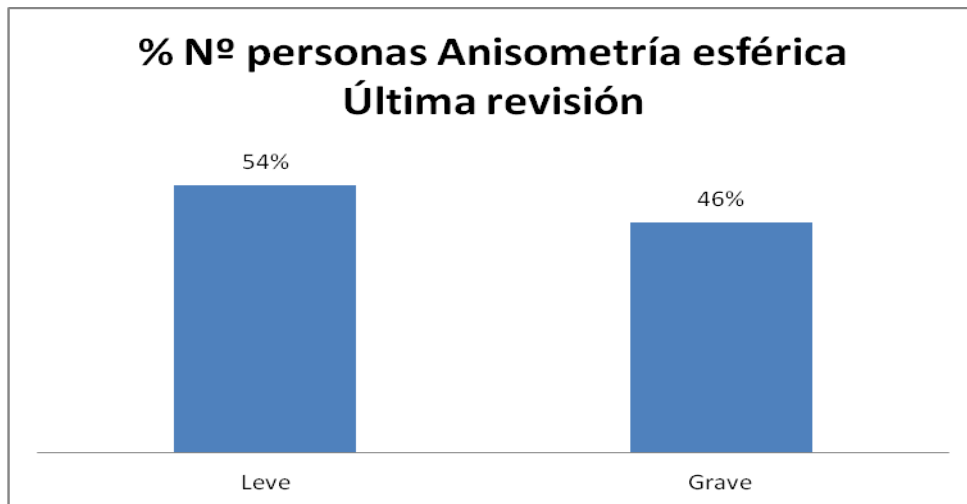


Figura 32 Distribución de la anisometropía esférica según la magnitud de la diferencia en el error refractivo.

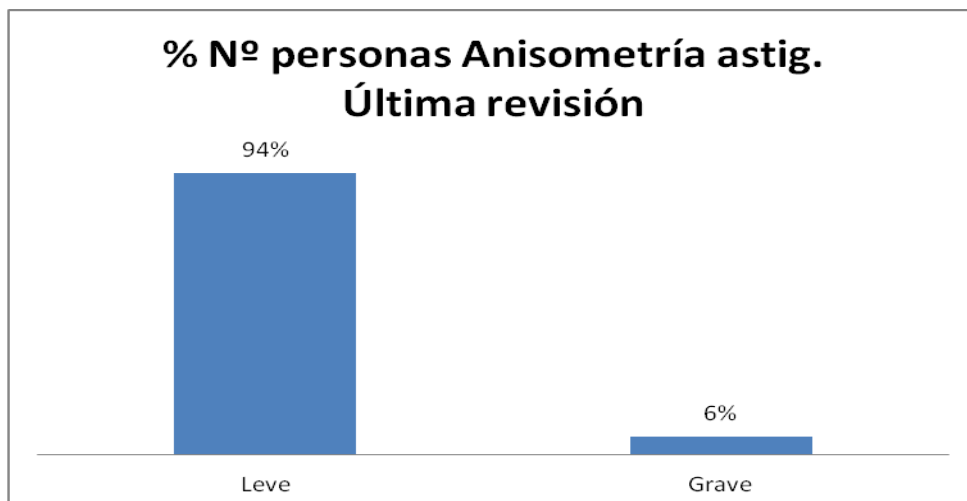


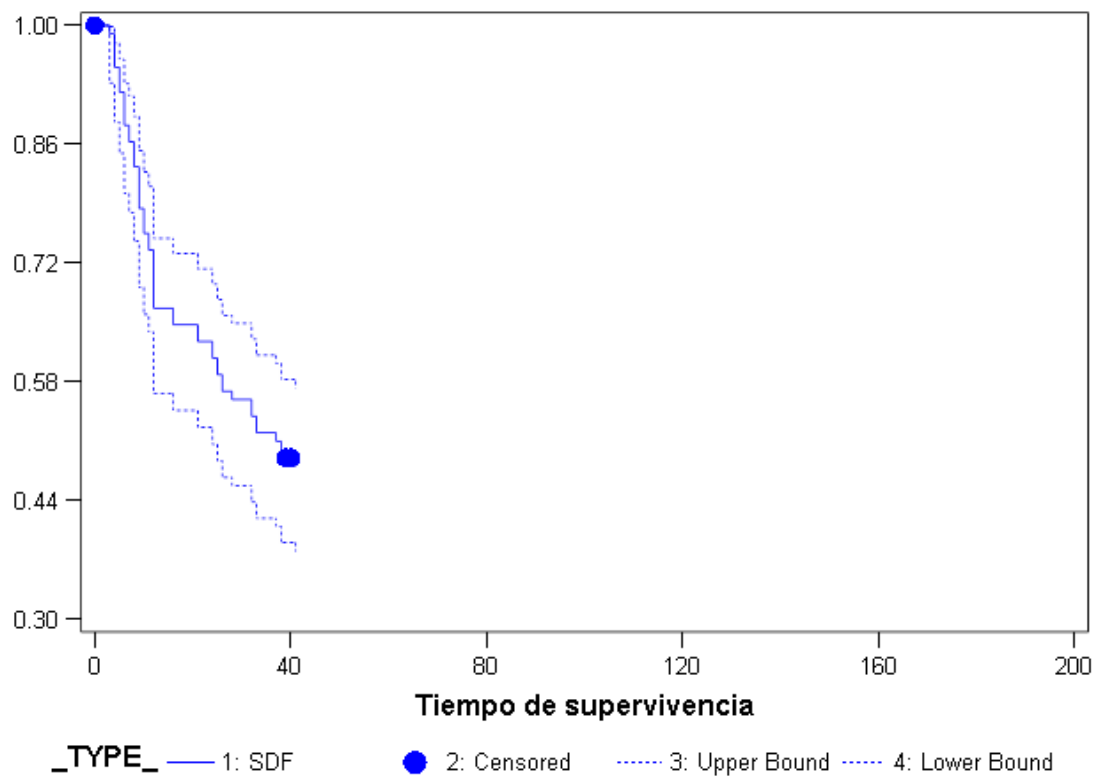
Figura 33 Distribución de la anisometropía astigmática según la magnitud de la diferencia en el error refractivo.

El análisis de la supervivencia se realizó para la miopía y para la miopía grave ($\geq 6,0D$) en el grupo total.

La probabilidad de tener miopía disminuía según aumentaba la edad. Además, se ha demostrado que el 25 % de la muestra desarrolla miopía antes del mes 11 y el 50 % antes del mes 38 (Tabla 9, Figura 34).

Tabla 9 Resumen del análisis de supervivencia para la variable miopía .

Porcentaje	Tiempo en meses hasta el primer diagnóstico	95% Intervalo de confianza	
		Inferior	Superior
50	38	25	-
25	11	9	16

Función de distribución de supervivencia**Figura 34** Probabilidad de tener miopía (eje Y) desde el tratamiento con láser hasta la fecha de su primer diagnóstico (eje X).

En cuanto a la miopía grave, la probabilidad de padecer ésta aumenta considerablemente antes del mes 32. El 25 % de la muestra presenta miopía grave antes de este tiempo (Tabla 10, Figura 35).

Tabla 10 Resumen del análisis de supervivencia para la variable miopía grave .

Porcentaje	Tiempo en meses hasta el primer diagnóstico	95% Intervalo de confianza	
		Inferior	Superior
50	-	112	-
25	32	21	112

Función de distribución de supervivencia

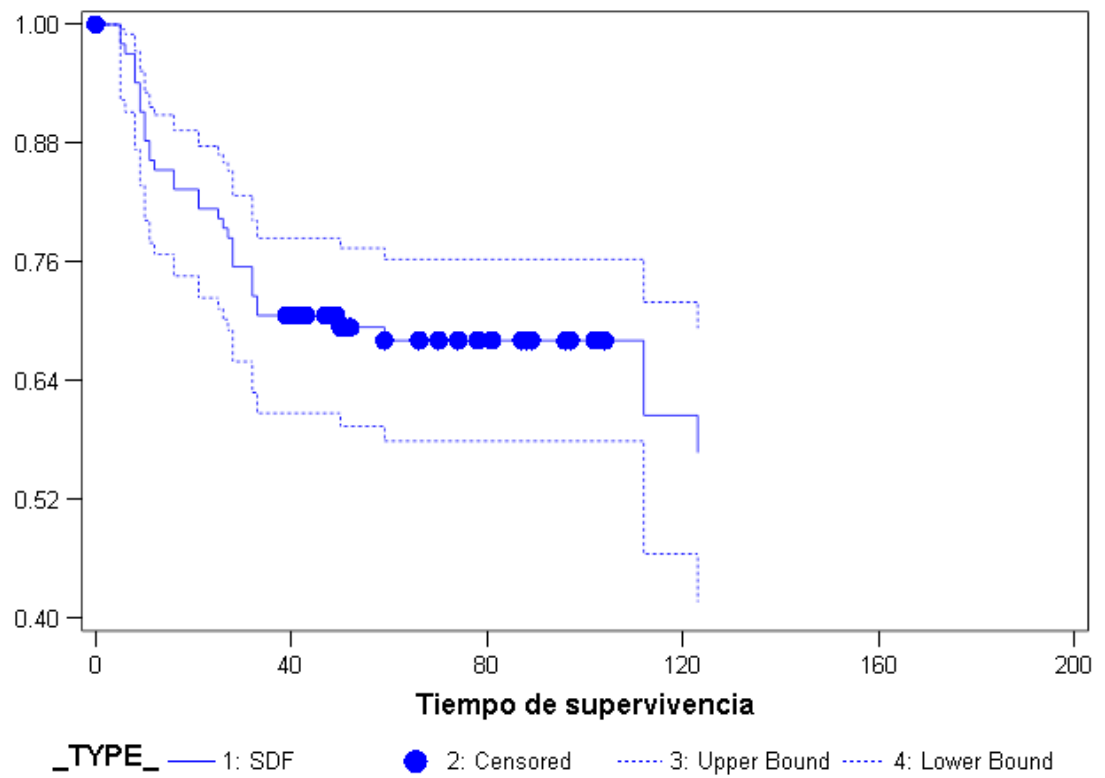


Figura 35 Probabilidad de tener miopía (eje Y) desde el tratamiento con láser hasta la fecha de su primer diagnóstico (eje X).

5.2.2. Resultados funcionales en los grupos umbral y pre-umbral

Dada la diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos de seguimiento de los grupos umbral y pre-umbral, para la comparación de los dos grupos se usaron los datos de los 5 años.

Se calcula **la agudeza visual media en los grupos umbral y pre-umbral** con el resultado de $0,670 \pm 0,04$ y $0,833 \pm 0,05$, respectivamente (Figura 36). La agudeza visual en el grupo pre-umbral es significativamente mayor que la agudeza visual en el grupo umbral ($p=0,028$) (Figura 37).

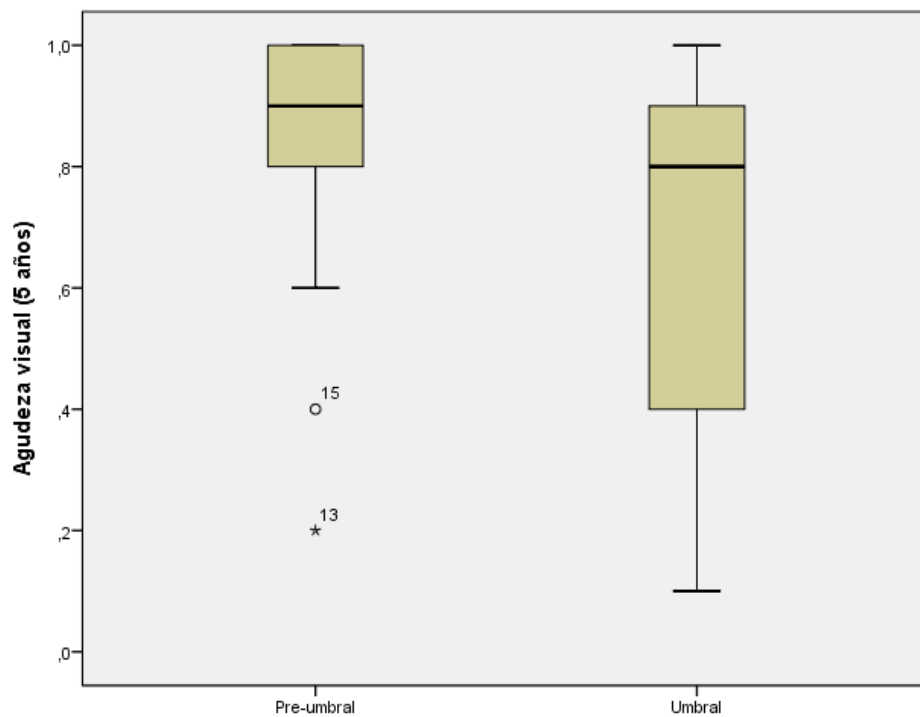


Figura 36 Agudeza visual en el grupo umbral y pre-umbral a los 5 años de edad (medianas, $p=0,017$).

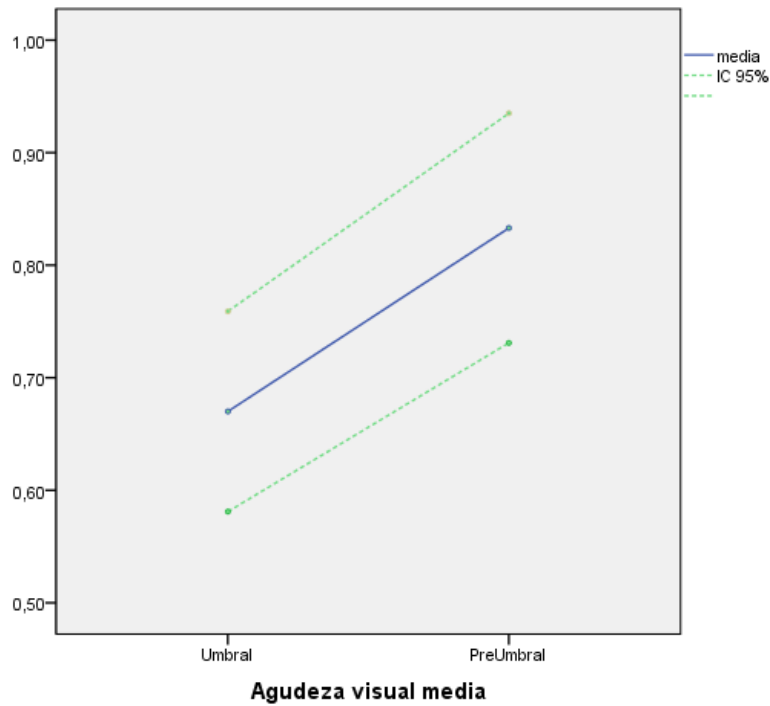


Figura 37 Agudeza visual en el grupo umbral y pre-umbral a los 5 años de edad (medias).

El 90 % de los ojos tratados en estadios pre-umbral consigue buena agudeza visual ($AV \geq 0,5$) comparado con el 69 % de los ojos tratados en estadios umbrales (Figura 38) ($p < 0,05$).

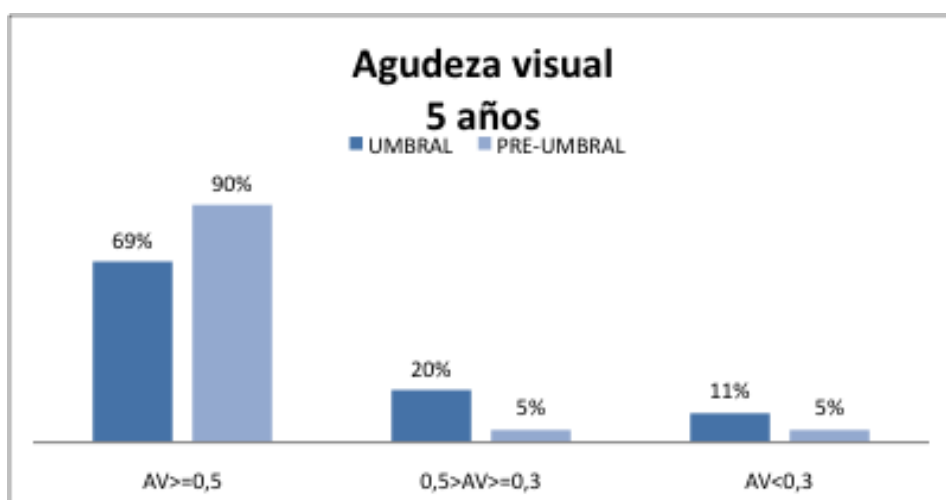


Figura 38 Distribución de la agudeza visual a los 5 años en los grupos umbral y pre-umbral.

El grupo pre-umbral presenta significativamente menos miopía, astigmatismo y ambliopía ametrópica comparado con el grupo umbral (Tabla 11).

Tabla 11 Grupo umbral y pre-umbral a los 5 años.

	<i>Grupo Pre-Umbral</i>	<i>Grupo Umbral</i>	<i>p</i>
SE	-0,81 ± 3,23	-3,43 ± 5,91	p=0,14
Miopía	2,95 ± 2,65	7,16 ± 3,8	p=0,001
Hipermetropía	1,54 ± 1,03	2,04 ± 1,20	p=0,180
Astigmatismo	0,95± 0,71	1,53 ± 1,19	p=0,012
Ambliopía estrábica	0%	4,2 % (2/48)	p=0,467
Ambliopía anisométrica	9% (2/22)	14,6% (7/48)	p=0,415
Ambliopía ametrópica	0 %	29,2% (14/48)	p=0,002
Ambliopía deprivacional	0%	2% (1/48)	p=0,686

Las Figuras 39-41 presentan la distribución de los errores refractivos según magnitud en los grupos umbral y pre-umbral a los 5 años. El grupo umbral tenía mayor incidencia de miopía grave (el 60 % frente al 20 %, p=0,03), mayor astigmatismo grave (el 8 % frente al 0 %) y menor de hipermetropía leve (el 69 % frente al 79 %) que el grupo pre-umbral.

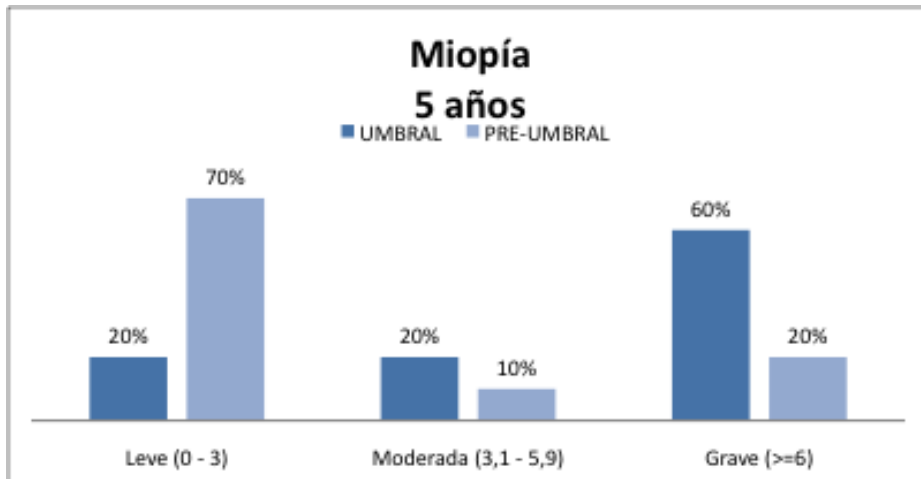


Figura 39 Incidencia de la miopía según magnitud del error refractivo en los grupos umbral y pre-umbral.

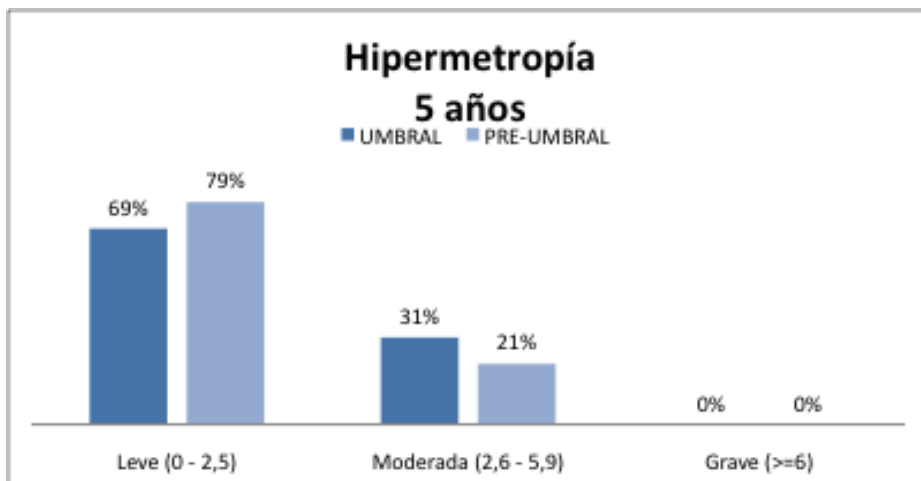


Figura 40 Incidencia de la hipermetropía según magnitud del error refractivo en los grupos umbral y pre-umbral.

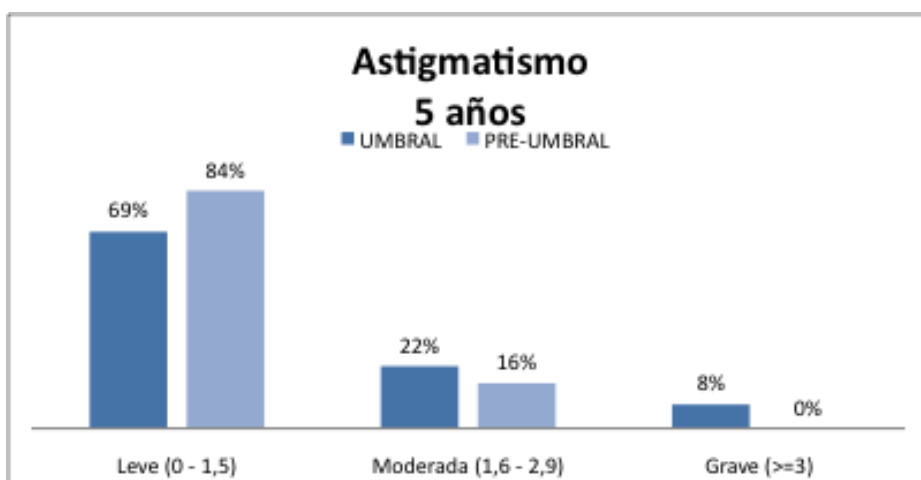


Figura 41 Incidencia del astigmatismo según magnitud del error refractivo en los grupos umbral y pre-umbral.

5.3. Resultados estructurales a largo plazo

5.3.1. Resultado estructural final

El resultado estructural era bueno en un 98 % (114 ojos). De los 116 ojos, solo en dos ojos (2 %) se encontró un resultado estructural regular por presentar ectopia macular. Sin embargo, se trató de un paciente que recibió láser en un estadio umbral muy tardío, con incipientes cambios fibróticos.

5.3.2. Cambios en el polo anterior

Seis ojos de los 55 (10,9 %) tratados en el estadio pre-umbral tenían posibles complicaciones del segmento anterior después del tratamiento con láser comparado con tres de los 61 tratados en el estadio umbral (4,9 %). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En total, 6 ojos de los 116 (5,17 %) incluidos en el estudio han presentado alteraciones del polo anterior:

- cataratas (tres casos – 2,6 %: una catarata subcapsular posterior y dos polares posteriores).
- sinequias posteriores (dos casos, mismo paciente - 1,7 %).
- queratopatía cálcica (dos casos, mismo paciente -1,7 %).

Se excluyen dos casos con leucomas corneales los cuales no se consideraron complicaciones del láser, sino del edema corneal por la Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP) presente ya antes del tratamiento de la ROP.

Se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de las cataratas y la presencia de la membrana pupilar persistente ($p < 0,0004$) y también una relación entre el desarrollo de la queratopatía cálcica y un número alto de impactos (>2.000) ($p < 0,003$).

5.4. Posibles factores de riesgo para el desarrollo de la agudeza visual

5.4.1. Agudeza visual y los factores relacionados con la prematuridad

5.4.1.1. Factores demográficos

Se analiza la asociación y posible influencia de los factores demográficos, como la edad gestacional (EG) y el peso al nacimiento (PN), sobre la agudeza visual final. Se encuentra una asociación estadísticamente significativa, aunque débil, entre la agudeza visual y la EG ($p=0,002$) y el peso al nacimiento ($p=0,011$).

5.4.1.2. Factores perinatales

Se analizó la asociación entre la agudeza visual y los factores perinatales, como la hemorragia periventricular (HIV) y la leucomalacia (LPV).

Destaca que la agudeza visual media fue mejor en el grupo sin HIV ($0,861 \pm 0,22$) que en el grupo con HIV ($0,675 \pm 0,383$). La diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,004$) (Figura 42).

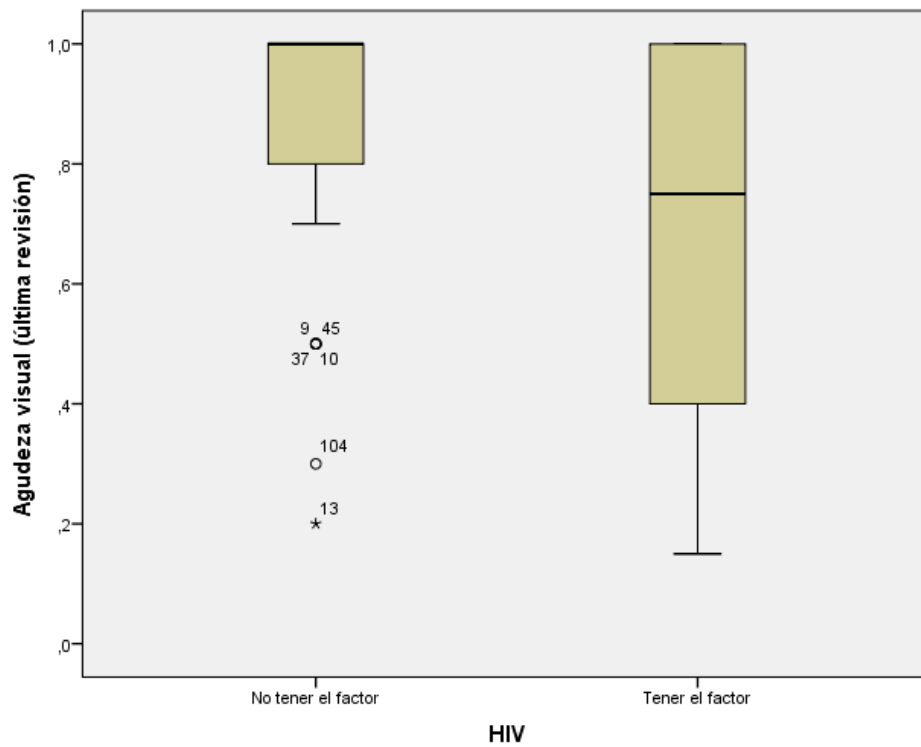


Figura 42 Agudeza visual y HIV – comparación de las medianas ($p=0,004$).

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre la AV y el grado HIV, aunque se observa una tendencia negativa entre las dos variables (Figura 43).

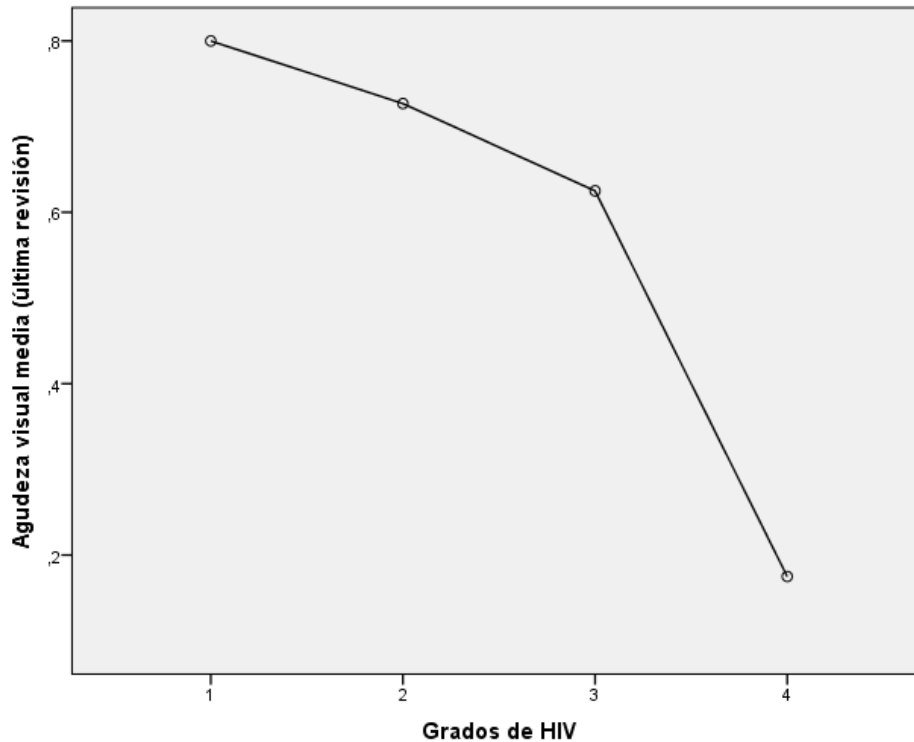


Figura 43 Agudeza visual y los grados HIV (1-4).

Al comparar la agudeza visual con la LPV, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa.

5.4.1.3. Factores relacionados con la gravedad de la ROP

Se compararon los grupos con $AV \geq 0,5$ y $AV < 0,5$ para los factores de gravedad de ROP, como el grado ROP, la localización de ROP y el grado de la enfermedad plus. El grupo con la $AV < 0,5$ presentaba mayor porcentaje de casos con el grado 3 de ROP, la zona posterior y el grado de la enfermedad plus severo. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para el grado de la enfermedad plus severo (Tabla 12).

Tabla 12 Gravedad de la ROP y la agudeza visual.

	$AV < 0,5$	$AV \geq 0,5$	p
Grado 3 de ROP	15/17 (88,2%)	46/63 (75,4%)	0,320
Zona ROP Posterior	7/17 (41,2%)	25/63 (39,7%)	0,758
Grado Plus Severo	7/17 (41,2%)	9/63 (14,3%)	0,028

No hubo correlación estadísticamente significativa entre la AV, el grado ROP, el grado plus y el tiempo de regresión de ROP.

5.4.2. Agudeza visual y los factores oftalmológicos

5.4.2.1. Errores refractivos

Se compararon los grupos con $AV \geq 0,5$ y $AV < 0,5$ para la miopía, la hipermetropía, el astigmatismo y la anisometropía esférica y astigmática (Tabla 13).

Tabla 13 Errores refractivos y la agudeza visual.

	$AV < 0,5$	$AV \geq 0,5$	p
SE	$-9,04 \pm 2,79$	$-1,47 \pm 4,74$	$p=0,000$
Miopía	$8,22 \pm 2,51$	$4,97 \pm 5,33$	$p=0,015$
Hipermetropía	NA	$1,38 \pm 0,95$	NA
Astigmatismo	$1,63 \pm 0,89$	$1,14 \pm 0,81$	$p=0,035$

Posteriormente se buscaron dependencias entre la agudeza visual y los errores refractivos. Se encuentran fuertes correlaciones negativas entre la AV y la miopía (Corr. -0,742; $p=0,000$) (Figura 44) y el astigmatismo (Corr. -0,422; $p=0,000$) (Figura 45).

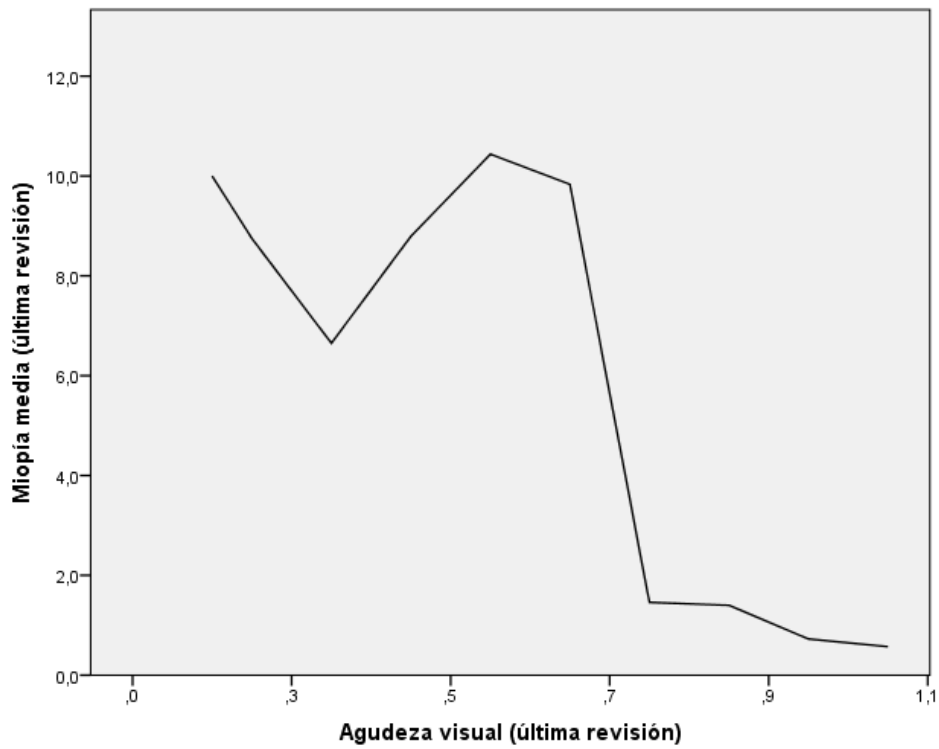


Figura 44 Agudeza visual y la miopía.

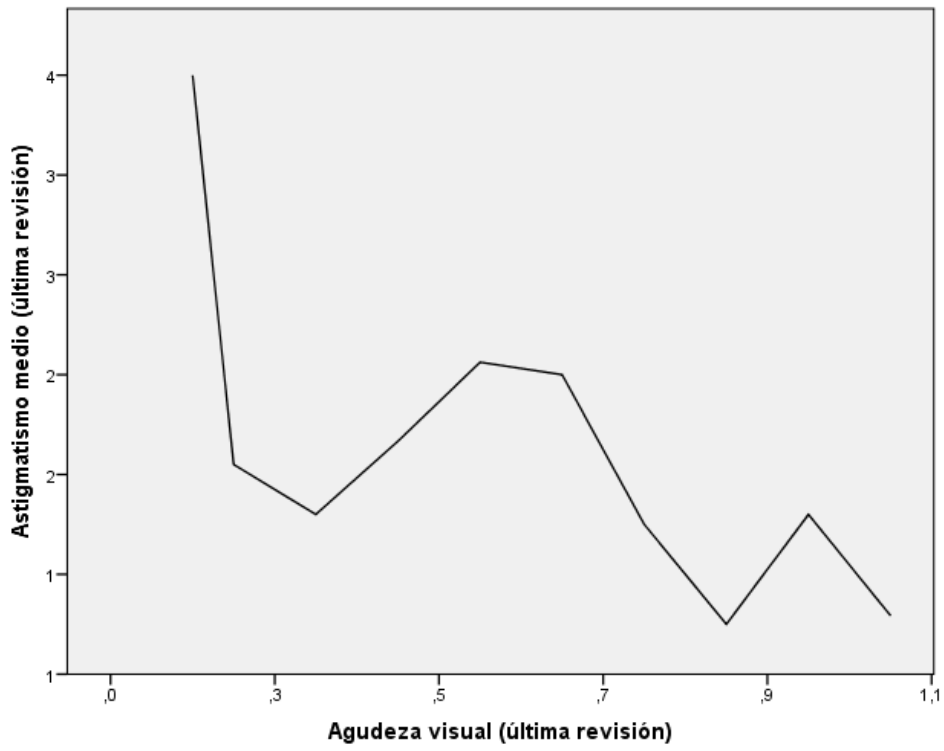


Figura 45 Agudeza visual y el astigmatismo.

5.4.2.2. Ambliopía

Como explicamos en la sección de Material y Métodos, la ambliopía se divide en la ambliopía anisométrica, ametrópica, estrábica y deprivacional. La distribución de los tipos de ambliopía se presenta en la Figura 46.

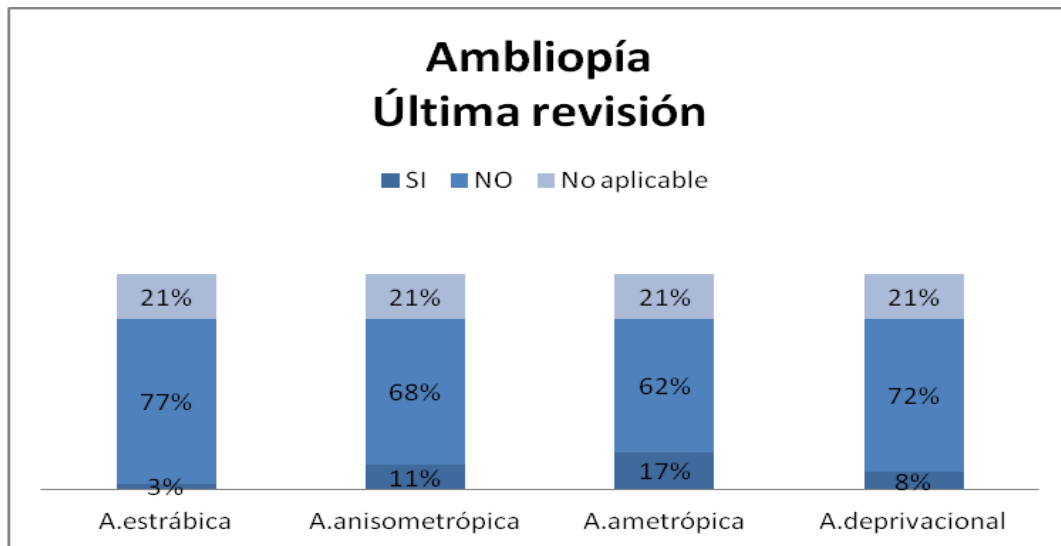


Figura 46 Distribución de los tipos de la ambliopía.

Los grupos con $AV \geq 0,5$ y $AV < 0,5$ se compararon para los distintos tipos de ambliopía (Tabla 14). Hubo diferencias estadísticamente significativas para la ambliopía anisométrica, ametrópica y deprivacional, encontrándose con un mayor porcentaje dentro de la agudeza visual peor.

Tabla 14 Agudeza visual y ambliopía.

	$AV < 0,5$	$AV \geq 0,5$	p
A. anisométrica	6/17 (35,3%)	4/63 (6,3%)	0,005
A. ametrópica	13/17 (76,5%)	5/63 (7,9%)	0,000
A. estrábica	0/17 (0)	3/63 (4,8)	0,359
A. deprivacional	6/17 (35,3%)	1/63 (1,6%)	0,000

5.4.2.3. Estrabismo

La distribución del estrabismo se presenta en la Figura 47.



Figura 47 Prevalencia del estrabismo en el grupo total.

Al comparar los grupos con $AV < 0,5$ y $AV \geq 0,5$, se encontró un mayor porcentaje - 47,1 % (8/17 casos) - de estrabismo en el grupo con la agudeza visual peor que en el grupo con la agudeza visual mejor - 19 % (12/63 casos). La diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,027$).

5.4.3. Agudeza visual y láser

5.4.3.1. Numero de impactos

Al comparar la agudeza visual y el número de impactos, se encontró una asociación débil negativa estadísticamente significativa ($p=0,009$).

5.5. Posibles factores de riesgo para el desarrollo de los errores refractivos

5.5.1. Errores refractivos y factores relacionados con la prematuridad

5.5.1.1. Factores demográficos

Se analizaron posibles relaciones entre los errores refractivos y la edad gestacional y el peso al nacimiento. Se encontró una asociación negativa estadísticamente significativa, aunque débil, entre los errores refractivos, como la miopía y el astigmatismo, y la edad gestacional ($p=0,023$, $p=0,05$, $p=0,049$ respectivamente). A menor edad gestacional había mayor grado de miopía y astigmatismo.

No hubo correlaciones entre los errores refractivos y el peso al nacimiento.

5.5.1.2. Factores perinatales

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los errores refractivos y los factores perinatales, como HIV y LPV, excepto el astigmatismo y CP.

Se observó que los pacientes con CP tenían significativamente mayor prevalencia de astigmatismo $> 1,5$ ($p=0,024$).

5.5.1.3. Gravedad de la ROP

Se analizaron posibles asociaciones entre los errores refractivos y los factores de la gravedad de ROP, como el grado ROP, el grado de la enfermedad plus y la zona de la localización de ROP.

Se observó que a mayor grado de ROP, había menos hipermetropía ($p=0,002$) y más miopía ($p=0,0004$) (Figura 48).

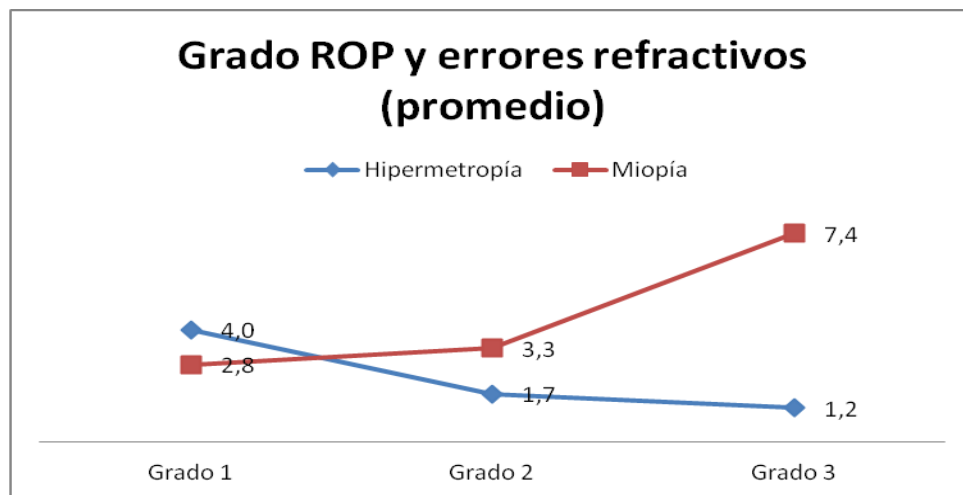


Figura 48 Grado de ROP y errores refractivos: miopía y hipermetropía (promedio, valores absolutos).

Las medias de miopía y astigmatismo fueron significativamente mayor en la zona posterior que en la zona anterior ($p=0,052$ y $p=0,007$, respectivamente) (Figura 49).

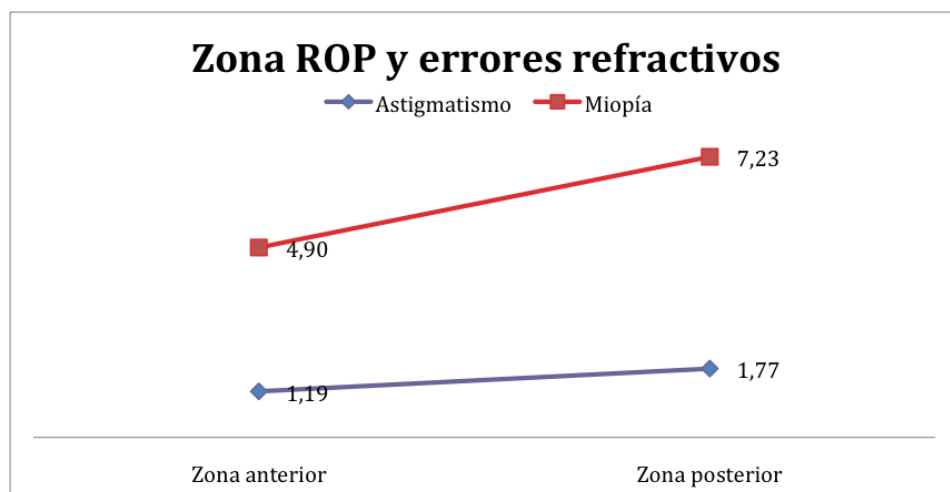


Figura 49 Zona ROP y errores refractivos: miopía y astigmatismo (promedio, valores absolutos).

La Figura 50 presenta la distribución de la miopía según la magnitud en las zonas anterior y posterior. Se observan significativamente más casos con miopía grave ($\geq 6,0D$) en la zona posterior comparado con la zona anterior ($p=0,013$).

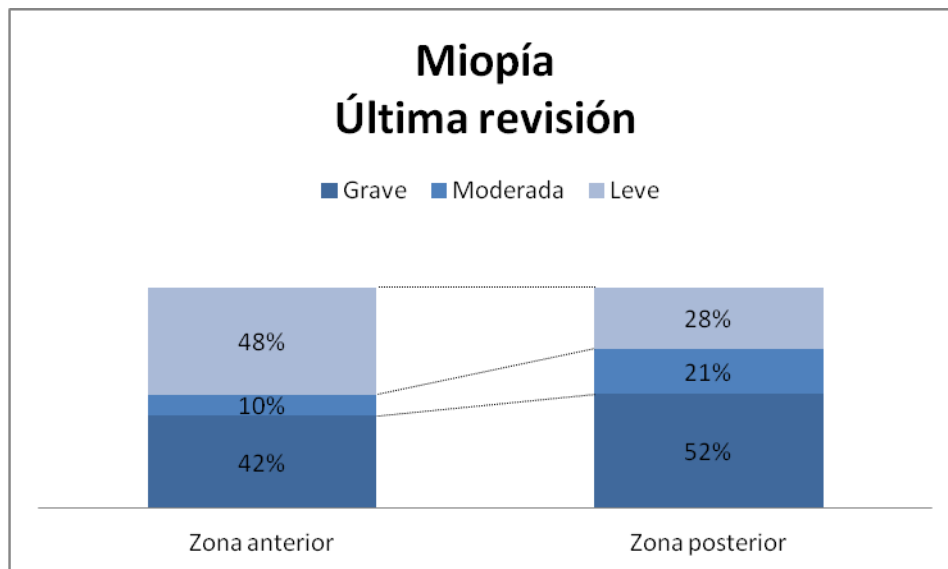


Figura 50 Zona ROP y los grados de miopía (promedio, valores absolutos) ($p=0,013$).

No se ha encontrado ninguna relación entre los errores refractivos y la enfermedad plus.

5.5.2. Errores refractivos y láser

No se ha podido descartar la independencia entre el número de impactos de láser y los errores refractivos, como la miopía, la hipermetropía o el astigmatismo.

5.6. Posibles factores de riesgo para el desarrollo del estrabismo

5.6.1. Factores demográficos

No hubo una relación estadísticamente significativa entre el estrabismo y la edad gestacional y el peso al nacimiento.

5.6.2. Factores perinatales

Se buscaron posibles relaciones entre el estrabismo y factores perinatales, como HIV, LPV y CP. Como se puede apreciar, los pacientes con estrabismo tenían más factores neurológicos que los pacientes sin estrabismo, aunque no había diferencias estadísticamente significativas (Figuras 51-53).

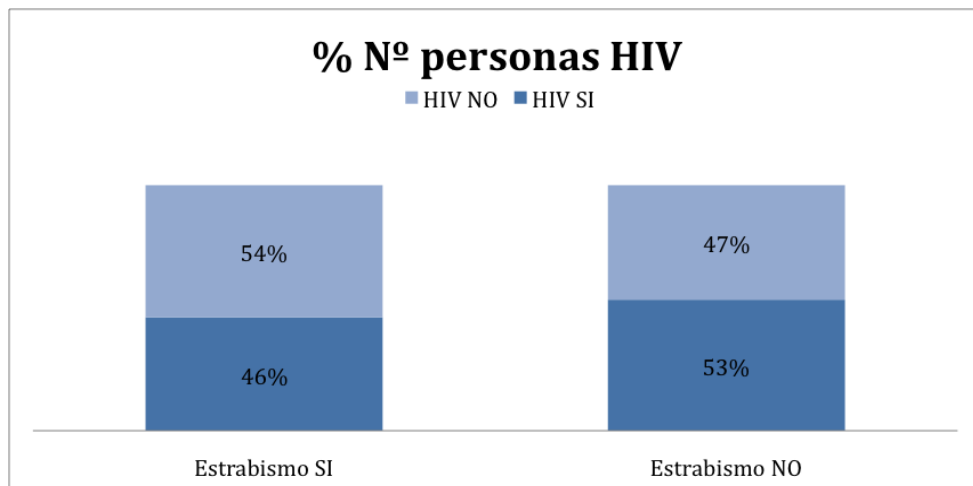


Figura 51 Distribución de HIV entre los casos con y sin estrabismo.

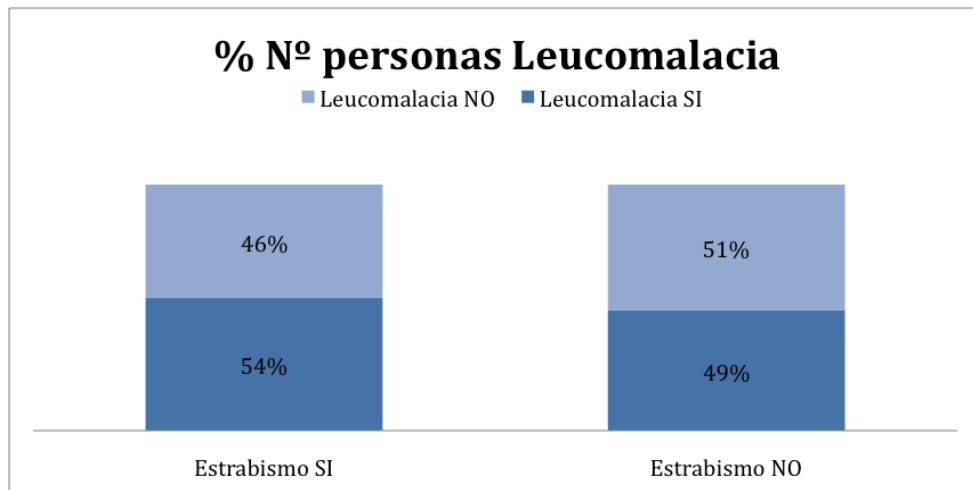


Figura 52 Distribución de LPV entre los casos con y sin estrabismo.

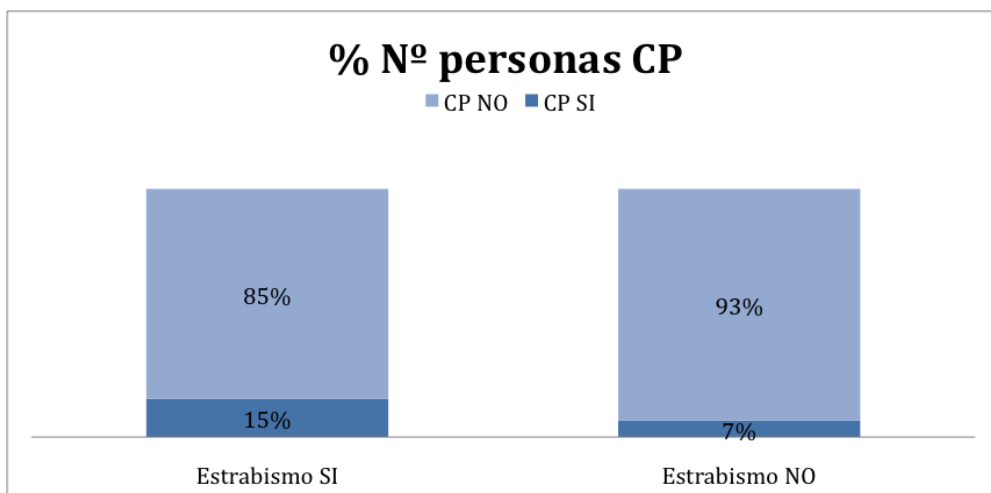


Figura 53 Distribución de CP entre los casos con y sin estrabismo.

5.6.3. Gravedad de la ROP

Se ha encontrado una relación importante entre el estrabismo y la gravedad de ROP. Los ojos con el estadio umbral tenían significativamente más estrabismo que los ojos en estadios pre-umbral (Figura 54).



Figura 54 Incidencia del estrabismo en los grupos umbral y pre-umbral a los 5 años.

El grado 3 de ROP, la zona posterior y los grados moderado y severo de la enfermedad plus, son los que se más han relacionado con un aumento de la prevalencia de estrabismo (Figuras 55-57).

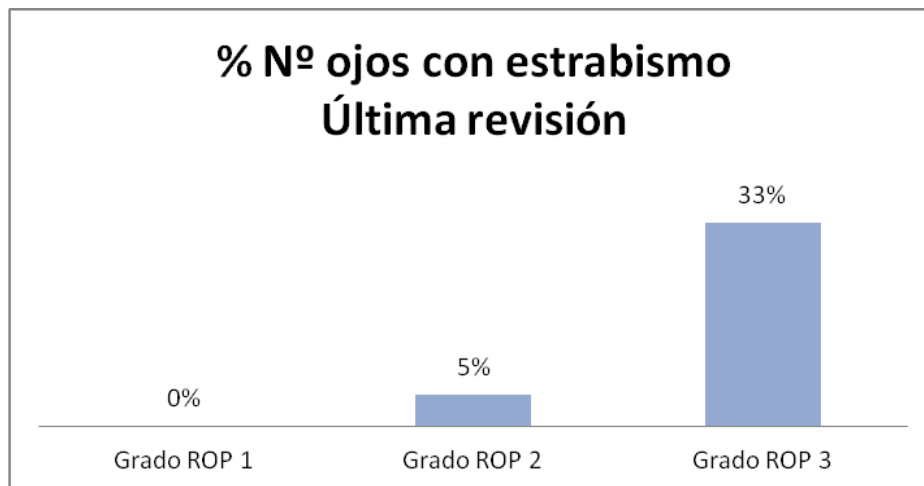


Figura 55 Incidencia del estrabismo y el grado ROP.

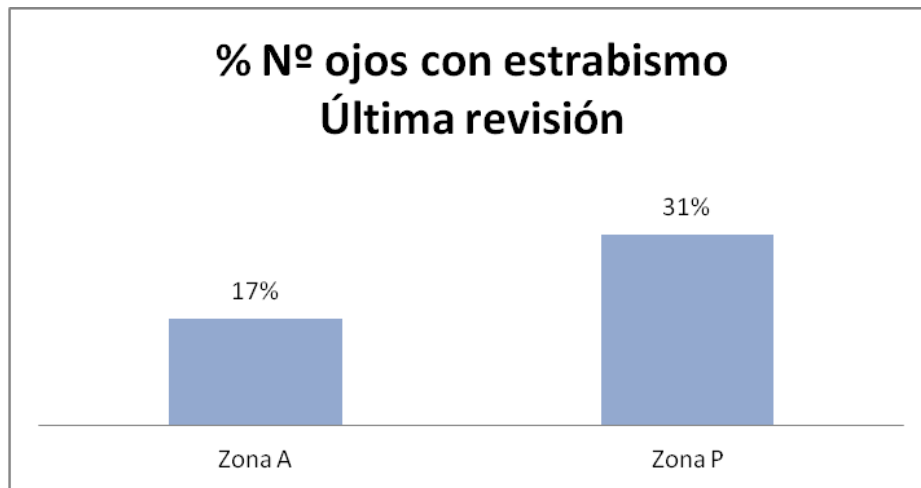


Figura 56 Incidencia del estrabismo y la zona ROP.

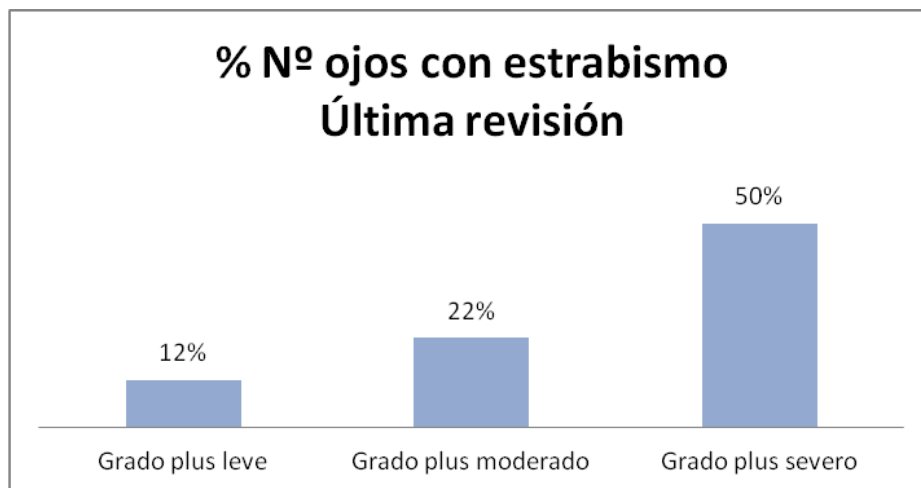


Figura 57 Incidencia del estrabismo y el grado plus.

6. Discusión

6.1. Resultados funcionales

Los resultados de CRYO-ROP a los 15 años han demostrado el beneficio a largo plazo de la crioterapia en los ojos con la enfermedad umbral.¹⁹⁶ Sin embargo, meta-análisis de pequeños estudios y los resultados comparativos entre el láser y la crioterapia de CRYO-ROP a los 10 años han puesto de manifiesto que el láser tiene mejores resultados funcionales que la crioterapia.^{122, 123, 188} Además, el estudio ETROP a los 9 meses y luego a los 6 años de seguimiento mostró el beneficio del tratamiento precoz en estadios pre-umbral (de alto riesgo) frente al tratamiento convencional en estadios umbral.^{124, 22} En la literatura española se han hallado escasos datos sobre el resultado funcional del tratamiento con láser a largo plazo.

El presente estudio demuestra que el resultado funcional del tratamiento con láser a largo plazo es bueno y se compara positivamente con los resultados de otros estudios extranjeros (Tabla 15).^{122, 197, 198, 199}

Tabla 15 Comparación de los resultados funcionales a largo plazo con otros estudios.

<i>Autor</i>	<i>Numero de los ojos</i>	<i>Tipo de láser</i>	<i>Estadios ROP</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Agudeza visual media</i>
Ospina ¹⁹⁷	42 ojos	Argón	Umbral	6,2	0,2
McLoone ¹⁹⁸	37 ojos	Diodo	Umbral	11,0	0,425
Ng ¹²²	23 ojos	Argón y Diodo	Umbral	9,9	0,303
Yang ¹⁹⁹	60 ojos	Diodo	Umbral	7,8	0,437
Shalev ²⁰⁰	19 ojos	Diodo	Umbral	7,0	0,6
Presente estudio	53 ojos	Diodo	Umbral	9,0	0,739
Presente estudio	27 ojos	Diodo	Pre-umbral	5,4	0,811
Presente estudio	80 ojos	Diodo	Umbral y pre-umbral	7,3	0,763

La agudeza visual media a los 9 años de seguimiento en el grupo umbral es de 0,739, lo que confirma la superioridad del láser sobre la crioterapia comparando este resultado con el publicado por CRYO-ROP (Tabla 16), teniendo en cuenta que los avances en la medicina durante el tiempo que ha transcurrido desde que el láser ha reemplazado a la crioterapia influyen también en la diferencia del resultado funcional final.

Tabla 16 Comparación del resultado funcional del presente estudio con el de la crioterapia.

<i>Autor</i>	<i>Numero de los ojos</i>	<i>Tipo de tto</i>	<i>Estadios ROP</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>AV ≥ 0,5 (%)</i>	<i>AV media</i>
CRYO-ROP (10a) ¹¹⁴	21	Cryoterapia	Umbral	9,9 años	23,8%	0,3
CRYO-ROP (5,5a) ¹¹³	172	Cryoterapia	Umbral	5,5 años	13%	-
Presente estudio	53	Láser Diodo	Umbral	9,0 años	52%	0,739

El estudio ETROP a los 6 años ha demostrado un beneficio en el tratamiento pre-umbral (Tipo 1) versus el convencional. El resultado desfavorable ($AV < 0,1$) se redujo del 32,8 % al 25,1 % si la ROP se había tratado en los estadios pre-umbral de alto riesgo (Tipo 1). El 65,4 %, sin embargo, a pesar del tratamiento temprano siguió teniendo una $AV < 0,5$.

Reconociendo las limitaciones del presente estudio, en cuanto al número de los casos y el carácter retrospectivo, el resultado se compara positivamente y se encuentra un beneficio significativo derivado de la intervención temprana medido por el resultado de la agudeza visual a la edad corregida de 5,4 años (Tabla 17).

Tabla 17 Comparación del resultado funcional del láser en el estadio pre-umbral.

<i>Autor</i>	<i>Numero de los ojos</i>	<i>Tipo de valor. de AV</i>	<i>Estadios ROP</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>AV\geq 0,5 (%)</i>
ETROP ²⁰¹	288 ojos	Teller Cards	Pre-umbral	6,0 años	aprox. 58%
ETROP ¹²⁴	280 ojos	Snellen	Pre-umbral	6,0 años	34,6
Presente estudio	27 ojos	Snellen	Pre-umbral	5,4 años	90%

Destaca que el 90 % de los ojos tratados en el estadio pre-umbral consiguen $AV \geq 0,5$. Además, existe una reducción significativa en el resultado visual desfavorable ($AV < 0,5$) comparando el grupo pre-umbral con el umbral, el 10 % frente al 31 % respectivamente ($p < 0,05$).

Un análisis detallado demuestra que a menor edad gestacional, menor peso al nacimiento y mayor prevalencia de los factores neurológicos, como HIV, hay una disminución de la agudeza visual final. Además, la agudeza visual mala se ha visto limitada por los errores refractivos, como la miopía y el astigmatismo, la ambliopía anisométrica, ametrópica y deprivacional, el estrabismo y la severidad de la ROP, en este último especialmente por la presencia del grado severo de la enfermedad plus. El resultado estructural era bueno en todos los casos con $AV < 0,5$. En este estudio no se ha valorado la presencia de los cambios menores residuales post ROP remitida.

En resumen, en este estudio el resultado funcional es bueno. El resultado funcional disminuido se ha visto limitado por los errores refractivos altos, la ambliopía, el estrabismo y la severidad de la ROP. Por ello, se aconsejan exploraciones regulares así como la atención a la refracción y al estado de la motilidad extraocular en el periodo de desarrollo ocular del niño.

6.1.1. Errores refractivos

Como se ha comentado en la introducción, la prematuridad y la ROP son dos factores de riesgo independientes y bien establecidos para el desarrollo de la miopía. Se ha visto que el 20 % de los niños con bajo peso al nacimiento no tratados previamente con ablación retiniana periférica desarrollaban en los primeros dos años de vida algún grado de miopía, y el 4,6 % de ellos una miopía grave ($> 5,0D$).³⁴ Sin embargo, la incidencia de la miopía en la ROP remitida espontáneamente o tratada por ablación retiniana periférica aumentaba aún más, lo que sugiere que existen otros factores responsables de esta diferencia.

Los resultados a los 3 años de ETROP¹⁹¹ han señalado que el 70 % de los ojos con estadio pre-umbral de alto riesgo desarrollaba miopía en la infancia y que la prevalencia de la miopía alta ($\geq 5 D$) aumentaría durante los tres primeros años. Este estudio ha demostrado que la aplicación precoz del tratamiento en el estadio pre-umbral de alto riesgo (Tipo I) no inducía una mayor prevalencia de la miopía comparándolo con los ojos tratados convencionalmente. En este estudio se ha encontrado también que los ojos tratados en el estadio pre-umbral en la zona I tenían mayor prevalencia de miopía alta, y los tratados convencionalmente mayor prevalencia de miopía en caso de la presencia de la enfermedad plus. Así, la zona I y la enfermedad plus tenían algún efecto sobre el desarrollo del error refractivo del ojo, pero el mayor riesgo para el desarrollo de la miopía se ha atribuido a la presencia de las secuelas retinianas de la ROP en el polo posterior como, por ejemplo, el estrechamiento de los vasos.²⁰²

Actualmente está aceptado que la miopía relacionada con la prematuridad y la ROP no se explica por el aumento de la longitud axial (LA) del ojo.²⁰³ No existe asociación entre la LA y la severidad de la ROP. De hecho, el promedio de la LA parece más corto en la enfermedad pre-umbral que en la umbral, sugiriendo que la miopía en estos

pacientes no es axial. Recientemente, McLoone et al.²⁰⁴ han demostrado que la miopía en los ojos tratados con láser está relacionada con la disminución del diámetro de la cámara anterior y el aumento de la curvatura corneal, pero que el láser no tiene efecto sobre la acomodación. Otros autores, sin embargo, han especulado que es la potencia del cristalino la responsable de los errores refractivos encontrados en estos ojos.^{205, 206,}
²⁰⁷ Según ellos, la destrucción de la retina periférica por el láser podría afectar de alguna manera al desarrollo de las zonulas, del cuerpo ciliar y del cristalino.

En el presente trabajo, el 53 % del grupo total tenía miopía, del cual el 45 % era miopía grave ($\geq 6,0D$). Estos resultados son parecidos a los obtenidos en otros estudios (Tabla 19), aunque destaca un mayor porcentaje de la miopía alta. Mientras que a menor edad gestacional había mayor grado de miopía, el peso al nacimiento en este grupo no influía sobre el desarrollo de los errores refractivos.

Tabla 18 Comparación de la prevalencia de miopía a largo plazo en ojos con ROP tratados con láser según otros estudios.

<i>Autor</i>	<i>Miopía (ojos) (%)</i>	<i>Miopía grave (ojos) (%)</i>	<i>Seguimiento</i>
Kieselbach ²⁰⁸	14% (4 ojos)	14 % (4 ojos)($>5,0D$)	3,75 años
McLoone ²⁰⁴	50% (21 ojos)	35% (15 ojos)($>4,0D$)	11 años
Ospina ¹⁹⁷	62% (26 ojos)	47,6% (20 ojos) ($>4,0D$)	6,2 años
Yang ¹⁹⁹	77,0% (46 ojos)	16,7% (10 ojos) ($>6,0D$)	7,8 años
Presente estudio	53% (62 ojos)	45% (28 ojos)($\Rightarrow 6,0D$)	7,3 años

El 50 % de la muestra desarrolló miopía antes de los 3 años y el 25 % tenía miopía grave antes de los 2,5 años. A partir de los 2,5 años, disminuía considerablemente el

riesgo de tener miopía grave. Estos resultados subrayan la importancia de la refracción y pronta graduación de los niños prematuros tratados con láser.

La miopía media en el grupo pre-umbral, comparada a los 5 años, fue significativamente menor que en el grupo umbral (2,95 vs. 7,16 respectivamente, $p=0,001$). El 60 % de los ojos tratados en los estadios umbral tenía a los 5 años miopía grave ($\geq 6,0D$), mientras que los tratados en estadios pre-umbral tenían solamente el 20 % ($p=0,03$). Estos resultados sugieren que el grado de la miopía y su incidencia están directamente relacionados con la severidad de la ROP, que disminuyen significativamente si el tratamiento se aplica en los estadios pre-umbral de alto riesgo de ROP y que no dependen del tipo del tratamiento (Tabla 19).

Tabla 19 Comparación de los resultados finales de miopía según el tipo de tratamiento y el tiempo de aplicación.

<i>Autor</i>	<i>Numero de los ojos</i>	<i>Tipo de tto</i>	<i>Estadios ROP</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Miopía media</i>
CRYO-ROP (10a) ¹²³	15	Cryoterapia	Umbral	9,9 años	-7,65
CRYO-ROP (10a) ¹²³	15	Láser diodo	Umbral	9,9 años	-4,48
Presente estudio	35	Láser diodo	Umbral	9,0 años	-7,26
Presente estudio	27	Láser diodo	Pre-umbral	5,4 años	-4,36

Además, un análisis detallado ha demostrado que a mayor grado de la ROP, mayor era la miopía y menor la hipermetropía. Los ojos con ROP tratada en la zona I y la zona II posterior tenían significativamente mayor riesgo de tener mayor prevalencia de la miopía grave. No se ha encontrado ninguna relación entre la miopía y el grado de la enfermedad plus.

En cuanto al astigmatismo, más del 50 % de los casos con la ROP tratada con láser en estadio pre-umbral tiene astigmatismo igual o mayor a 1,0 D y casi el 25 % presenta astigmatismo grave igual o mayor a 2,0 D.¹⁹⁰ Para comparar, la prevalencia del astigmatismo igual o mayor a 1,0 D en la enfermedad umbral tratada con la crioterapia es aproximadamente el 60 %, y casi el 30 % tiene un astigmatismo igual o mayor a 2,0 D.²⁰⁹ Varios estudios han demostrado que no hay diferencia entre la prevalencia de astigmatismo con crioterapia y con láser²¹⁰. Según estudios recientes, ni el tratamiento precoz en estadios pre-umbral de alto riesgo ni la zona I o la enfermedad plus influyen en el desarrollo del astigmatismo.¹⁹⁰ Sin embargo, ojos con la presencia de secuelas retinianas posteriores, como estrechamiento de los vasos o ectopia macular, tienen mayor prevalencia de astigmatismo y astigmatismo grave.

En el presente estudio, la prevalencia del astigmatismo grave se aproxima a los números encontrados en la literatura. El 30 % de los casos tenía astigmatismo mayor a 1,5 D y solo el 7 % igual o mayor a 3,0 D (Tabla 21).

Tabla 20 Comparación de astigmatismo grave con otros estudios.

<i>Autor</i>	<i>Estadio ROP</i>	<i>Astigmatismo grave (ojos) (%)</i>	<i>Seguimiento</i>
Davitt ¹⁹⁰	Pre-umbral	22,6% (53 ojos) ($\geq 2,0$ D)	6,0 años
Yang ¹⁹⁹	Umbral	71,7% (43 ojos) ($> 1,5$ D)	7,8 años
Presente estudio	Umbral y pre-umbral	30% (33 ojos) ($> 1,5$D)	7,3 años

El grupo pre-umbral tenía significativamente menos grado de astigmatismo que el grupo umbral a los 5 años, 0,95 vs. 1,53 D. El 30 % del grupo umbral y el 16 % del pre-umbral tenían astigmatismo mayor a 1,5 D. La media de astigmatismo era mayor a

menor edad gestacional en los casos con parálisis cerebral y en la zona I/II posterior de ROP. El resultado estructural era bueno en todos los casos, excepto para dos ojos con ectopia macular. En estos dos casos tanto la miopía como el astigmatismo estaban en el rango definido como grave (miopía $\geq 6,0D$, astigmatismo $\geq 3,0D$).

6.1.2. Ambliopía y anisometropía

Los errores refractivos altos se han asociado con el 76,5 % de la ambliopía ametrópica en el grupo con AV $< 0,5$, a pesar del tratamiento de corrección con gafa del error refractivo entero medido después de la cicloplejia. Esto podría estar relacionado con el hecho de que la mayoría de estos casos tenía asociada también una ambliopía por privación inducida por nistagmo.

En cuanto a la anisometropía, la proporción de anisometropía esférica grave ($\geq 1,5 D$) que se ha hallado en este grupo era del 46 %, que ha provocando el 35,3 % de la ambliopía anisométrica dentro del grupo con la AV $< 0,5$. Este resultado contrasta con el 4,8 % de anisometropía descrito en niños prematuros con ROP remitida²¹¹. El aumento de anisometropía en la ROP no es inesperado, dado que aproximadamente el 20 % de los casos de ROP son asimétricos cuando llegan al umbral del tratamiento, pudiendo esta asimetría contribuir a la anisometropía.^{212 213} Sin embargo, los porcentajes de anisometropía en ojos con ROP tratada con láser son mucho más altos en comparación con los ojos con ROP remitida,¹⁹⁹ lo que puede limitar el resultado funcional si no se diagnostica y es tratada a tiempo.

6.1.3. Estrabismo

Como se ha comentado en la introducción, los pacientes con ROP en regresión tienen mayor riesgo de presentar estrabismo que los lactantes sin ROP (el 34 % vs. el 16 %), especialmente los que tienen antecedentes de patologías neurológicas perinatales.^{32,}

³³ En el estudio CRYO-ROP, la prevalencia total del estrabismo en el primer año de vida fue del 14,7 %. Cuando se comparó el grupo de lactantes sin ROP con los que tenían ROP, se encontró que la ROP era un factor predictivo significativo de estrabismo. El riesgo de estrabismo se incrementó conforme se hacía más posterior la zona de la ROP y más grave el estadio. O'Connor²¹⁴ encontró que la presencia de anisometropía, los errores refractivos altos, el bajo peso al nacimiento, la ROP y la parálisis cerebral eran independientes de cualquier relación con la presencia del estrabismo.

En el presente estudio la prevalencia de estrabismo en el grupo total fue del 22 %. Se ha observado que el riesgo de estrabismo se incrementa conforme aumenta la gravedad de la ROP. No se ha hallado ninguna relación entre el estrabismo y los factores demográficos, como la edad gestacional y el peso al nacimiento. Los pacientes con estrabismo, sin embargo, presentaban mayor frecuencia de hemorragia HIV, LPV y CP. La ambliopía estrábica en este grupo no ha tenido gran impacto sobre la agudeza visual.

6.2. Resultados estructurales

6.2.1. Complicaciones del segmento posterior

La ablación retiniana mejora los resultados estructurales de la ROP severa. Sin embargo, no siempre previene una progresión de la enfermedad y una complicación más grave de la ROP, que es un desprendimiento de retina. El estudio CRYO-ROP obtuvo un 25 % de resultados desfavorables en la enfermedad umbral usando la crioterapia,²¹ mientras que en el estudio ETROP solamente un 12 % de los ojos en el estadio pre-umbral desarrolló un desprendimiento de retina antes del mes 9.²² Cuando se compararon los resultados a los 10 años de seguimiento de los tratamientos de crioterapia frente al láser, se ha encontrado el 19 % de los resultados desfavorables en el grupo tratado con la crioterapia versus el 10 % en los casos tratados con láser. Además, los ojos tratados con crioterapia tenían 7,2 veces más riesgo de desarrollar tracciones maculares que los tratados con el láser.

Aunque ambos, la crioterapia y el láser, son tratamientos que provocan ablación de la retina, el tipo del tejido afectado es diferente. La crioterapia se aplica externamente a través de la esclera, afectando a todas las capas: esclera, coroides, retina, e incluso la musculatura ocular. El láser, en cambio, se aplica directamente sobre la retina por vía transpupilar o transescleral provocando cambios coroidoretinianos. Si se compara con el láser argón, el diodo tiene más efecto sobre la coroides.²¹⁵ Los efectos sobre la esclera son mínimos.²¹⁶ Es posible que este amplio daño térmico al aplicar la crioterapia sea responsable en parte de las diferencias en los resultados estructurales entre los dos tratamientos.

Finalmente, el estudio ETROP demostró mejores resultados aplicando el tratamiento con láser en fases menos evolucionadas (el 15,4 % en ojos tratados convencionalmente

vs. el 9,1 % en ojos tratados precozmente), con el mayor beneficio para la zona I, el estadio 3 de la ROP, con o sin la enfermedad plus.

Un desprendimiento de retina, sin embargo, independiente de si la ROP ha sido tratada con la ablación o ha regresado espontáneamente, puede aparecer a cualquier edad después del periodo neonatal. Varios autores han observado desprendimientos de retina tardíos en los ojos tratados con éxito con la terapia de ablación.^{30, 217, 218} Recientemente Repka et al.²¹⁹ han publicado en sus trabajos que 2 de los 535 ojos sufrieron un desprendimiento de retina antes de los 6 años de edad. A pesar de un índice tan bajo, se recomiendan revisiones periódicas en los niños con ROP tratada, ya que los desprendimientos tardíos en niños pueden ser asintomáticos.

En el presente estudio se ha obtenido un resultado estructural bueno en el 98 % de los ojos. No hubo ningún caso con un resultado desfavorable que confirmase que el tratamiento con láser tiene buenos resultados estructurales que se mantienen a largo plazo. Solamente en dos ojos tratados en estadios umbral avanzados se ha hallado ectopia macular, lo que sugiere que los resultados anatómicos dependen de la severidad de la ROP.

6.2.2. Complicaciones del segmento anterior

En el estudio ETROP se ha visto una disminución de los resultados desfavorables en los ojos tratados en estadios pre-umbral de alto riesgo comparado con los tratados convencionalmente, sin que hayan aumentado las complicaciones oculares intraoperatorias. Recientemente, Salgado et al.¹³⁰ han relacionado una menor edad postmenstrual con una mayor tasa de complicaciones después del tratamiento de la ROP con láser. El 10,8 % de los casos tratados en el estadio pre-umbral desarrolló

complicaciones del segmento anterior comparado con el 0 % en el estadio umbral. Todos los casos con complicaciones presentaron hifema dentro de los 2-7 días post-láser. Uno de los mecanismos propuestos para el desarrollo del hifema y la formación de las cataratas en la literatura es a través de los disparos involuntarios en el iris, vasos iridianos o el cristalino.^{220, 221} La presencia de la túnica vasculosa lentis persistente²²¹ común en los ojos con la ROP, podría ser otro factor de riesgo para un sangrado en la cámara anterior, así como una desregulación de la angiogénesis ocular fisiológica después de la inflamación inducida por el tratamiento con el láser.²²²

La prevalencia de las cataratas después de un tratamiento con el láser está previsto que sea mayor comparada con la crioterapia (el 6 % frente al 1 %). Hay varias posibles etiologías para la formación de cataratas en ojos con ROP fotocoagulada. Por un lado, los efectos focales térmicos del láser pueden provocar unos cambios transitorios que se resuelven espontáneamente en la mitad de los casos. Esto se ha descrito tanto para el láser diodo como para el argón.^{134, 223} Por otra parte, los hallazgos como las membranas pupilares, el pigmento en la superficie anterior del cristalino, las sinequias posteriores, el edema corneal, el hifema y una cámara anterior estrecha, sugieren una etiología inflamatoria o de origen isquémico.²²⁴

Se han descrito casos de isquemia del segmento anterior tras la panfotocoagulación,²²⁵ la cirugía escleral,²²⁶ la cirugía de estrabismo²²⁷ y la ciclocrioterapia.²²⁸ Típicamente una isquemia del segmento anterior se asocia a un edema corneal, atrofia del iris, sinequias posteriores y catarata. El desarrollo de la queratopatía cálcica se considera por algunos autores como una forma leve de isquemia del segmento anterior.²²⁴ En un modelo de conejos se ha visto que la aplicación de la diatermia sobre las dos largas arterias ciliares posteriores inducía el desarrollo progresivo de todos los síntomas mencionados de la isquemia del segmento anterior.²²⁹

Otros estudios en animales han demostrado que las quemaduras del láser pueden provocar un daño termal a la esclera interna y a dichas arterias ciliares posteriores.²³⁰ Suponiendo que el daño térmico de las arterias posteriores ciliares largas puede provocar la isquemia del segmento anterior, algunos autores han propuesto minimizar la energía necesaria para obtener una quemadura blanco-grisácea, especialmente en los meridianos de 3 y 9 horas, y aplicar el láser de manera no confluyente en estas localizaciones.²²⁴ El uso de láser confluyente, sin embargo, no se ha asociado a la formación de cataratas en otros estudios.^{136, 231} Finalmente, algunos autores creen que la formación de cataratas está relacionada con la absorción de la energía del láser por la hemoglobina presente en los vasos de la túnica vasculosa persistente. Esto explicaría la menor incidencia de las cataratas con el láser diodo comparado con el láser argón, el 0,0003 %²³² vs. el 6 %¹³¹ dado que el láser argón tiene una radiación de 451-515 nm (verde) que está absorbida preferentemente por la hemoglobina.

En el presente estudio hemos hallado un 5,17 % de casos con complicaciones del segmento anterior, como cataratas, sinequias posteriores y queratopatía cálcica. No hubo diferencias significativas entre el grupo umbral y pre-umbral en lo referente a estas complicaciones. El 2,6 % (tres casos) eran cataratas y el 66,7 % de ellas (dos ojos del mismo paciente) se asociaban a la presencia de la membrana pupilar persistente. La presencia de la membrana pupilar persistente podía predisponer al desarrollo de las cataratas en este grupo ($p < 0,0004$), de modo similar a las persistencias de túnica vasculosa lentis.

Solamente un 9 % de los casos ha recibido más de 2.000 impactos. El 50 % (2 de los 4) de ellos ha desarrollado queratopatía cálcica comparado con el 0 % de los casos con un número de impactos menor a 2.000 ($p < 0,003$). Se podría concluir que un

número alto de los impactos es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la queratopatía cálcica, al causar isquemia del segmento anterior.

6.2.1. La elección de la metodología del láser

La longitud de onda y el patrón de la aplicación del láser en la ROP pueden afectar al resultado final funcional y estructural. En la literatura se han hecho comparaciones entre el láser argón y el diodo, un patrón más y menos confluyente, el tratamiento incluyendo o no a la cresta.^{238, 136, 233, 234}

Actualmente el láser diodo ha sustituido prácticamente al láser argón por su mejor portabilidad y una menor tasa de cataratas secundarias al tratamiento. Las medias y patrones de las aplicaciones del láser diodo varían en la literatura desde la media de 457 impactos con 1-1,5 de distancia¹³⁶ hasta 1.626 quemaduras aplicadas de manera confluyente con una distancia entre impactos equivalente a medio impacto²³⁸. Banach et al.¹³⁶ han sugerido recientemente que la aplicación del láser de manera menos confluyente comparada con la confluyente puede aumentar el porcentaje de progresión de la ROP, el 29 % vs. el 3,6 %.¹³⁶ En este estudio la media de los impactos aplicados era 1.145 en el grupo total, 1.206 en el umbral y 1.081 en el pre-umbral, con una distancia equivalente a medio impacto entre las quemaduras. Se puede concluir que el alto número de impactos que se ha usado podría haber favorecido el resultado anatómico bueno que se ha obtenido en este estudio.

En cuanto al tratamiento directo sobre la cresta en la ROP activa, algunos autores lo consideran mejor para inducir una regresión rápida y completa de la ROP comparado con el tratamiento solamente de la zona avascular de la retina.^{235, 236} Estudios sobre la aplicación del láser diodo sobre la retina avascular sin incluir la cresta han demostrado que hasta un 36 % de los ojos tratados necesita por lo menos una sesión adicional de láser para inducir la regresión.^{128, 238, 118, 136} Existe cierta resistencia a tratar la cresta por

posibles hemorragias intrarretinianas y vítreas. Se ha publicado que en el 22,3 % de los ojos tratados con la crioterapia versus el 4-11 % de los tratados con el láser, aparece una hemorragia intraocular después del tratamiento.^{128, 238, 118, 136} Sin embargo, las hemorragias intravítreas se suelen resolver espontáneamente y no se asocian a un resultado estructural desfavorable.

Los resultados de este estudio demuestran que con el tratamiento solamente de la zona avascular se obtiene regresión en el 98,4 % de los casos, ya que solamente un ojo (1,6%) precisó retratamiento con láser por una regresión incompleta. Además, a pesar de unas pequeñas hemorragias prerretinianas y retinianas localizadas que se han observado durante el tratamiento, en todos los casos se ha podido completar el tratamiento.

En resumen, la regresión de la ROP en este estudio aplicando el láser confluyente sobre la zona avascular de la retina fue del 100 %, tanto en el grupo umbral como en el pre-umbral. Este resultado es igual o mejor comparado con otros estudios en la literatura (Tabla 22).

Tabla 21 Regresión de la ROP después del tratamiento con el láser diodo.

<i>Autor</i>	<i>Estadio ROP</i>	<i>Regresión</i>
Tsitsis et al. ²³⁷	Umbral	27/31 ojos (87%)
McNamara et al. ¹¹⁸	Umbral	25/28 ojos (89%)
Hunter et al. ¹¹⁹	Umbral	16/17 ojos (94%)
Seiberth et al. ¹³⁷	Umbral	25/25 ojos (100%)
Benner et al. ²³⁸	Umbral	9/9 ojos (100%)
Goggin et al. ²³⁹	Umbral	16/21 ojos (76%)
Presente estudio	Umbral y pre-umbral	116/116 ojos (100%)

7. Conclusiones

1. La fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro tiene buenos resultados funcionales a largo plazo.
2. El resultado funcional final se ve limitado por los errores refractivos (miopía, astigmatismo), la ambliopía y el estrabismo.
3. El bajo peso al nacimiento y la menor edad gestacional tienen una estrecha asociación con el resultado funcional final y el desarrollo de los errores refractivos, como la miopía y el astigmatismo.
4. Los ojos tratados con láser presentan mayor riesgo de desarrollar errores refractivos altos, como la miopía y la anisometropía.
5. El riesgo de tener miopía y miopía alta es más alto antes de los tres años de vida.
6. Existe una fuerte relación entre los errores refractivos y los factores relacionados con la severidad de la retinopatía:
 - A mayor grado de retinopatía, aumenta el riesgo de desarrollar miopía.
 - La localización posterior de la retinopatía se relaciona con un mayor riesgo de miopía y de astigmatismo.
7. El desarrollo del estrabismo se relaciona con la severidad de la ROP y los factores neurológicos perinatales.
8. Los resultados funcionales son mejores en el grupo pre-umbral que en el umbral.
9. Los criterios pre-umbrales se relacionan con un menor riesgo de desarrollar los errores refractivos, como la miopía y el astigmatismo.

10. La fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro tiene buenos resultados estructurales a largo plazo.
11. La aplicación confluyente de los impactos del láser transpupilar previene la progresión de la ROP hacia los estadios 4 y 5, sin que aumente el número de complicaciones.
12. La aplicación del láser sobre la retina avascular asegura una regresión rápida y completa de la ROP activa.
13. La presencia de la membrana pupilar persistente predispone al desarrollo de las cataratas en los ojos con ROP fotocoagulada con el láser de diodo transpupilar.
14. El alto número de impactos puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la queratopatía cálcica en los ojos con la ROP fotocoagulada con el láser de diodo transpupilar.
15. El diagnóstico precoz y la corrección adecuada de los errores refractivos en niños con retinopatía tratada con láser son importantes para prevenir el desarrollo de la ambliopía.
16. Las exploraciones regulares y la atención a la refracción y al estado de la motilidad extraocular son aconsejables en todos los lactantes que han presentado ROP.

8. Bibliografía

¹ Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each cristalline lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-204.

² Terry TL. Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. Studies in development and regression of hyaloid artery and tunica vasculosa lentis. *Am J Ophthalmol* 1942;25:1409-1423.

³ Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al; International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115:e518-25.

⁴ Gilbert CE, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020. The Right to Sight. *Bull WHO* 2001;79:227-32.

⁵ Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.

⁶ Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al.; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.

⁷ Vyas J, Field D, Draper ES, et al. 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.

⁸ Terry TL. Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. Report of cases-clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 1943;29:36-53.

⁹ Terry TL. Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. Etiologic factors. *Arch Ophthalmol* 1943;29:54-68.

¹⁰ Terry TL. Retrolental fibroplasia in premature infants. Further studies on fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis. *Arch Ophthalmol* 1945;33:203-208.

¹¹ Terry TL. Ocular maldevelopment in extremely premature infants: Retrolental fibroplasia. General considerations. *JAMA* 1945;128:582-585.

¹² Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1949;32:1-29.

¹³ Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of the Cooperative Study of Retrolental Fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol* 1955;59:15-24.

¹⁴ Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956;56:481-543.

¹⁵ Bolton DPG, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasias. *Lancet* 1974;1:445-465.

¹⁶ Warley MA, Gairdner D. Respiratory distress syndrome of the newborn--principles in treatment. *Arch Dis Child* 1962 Oct;37:455-65.

¹⁷ Finnström O, Olausson PO, Sedin G, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 1997;86:503-11.

¹⁸ The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.

¹⁹ The International Committee for the Classification of the late stages of Retinopathy of Prematurity:II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-912.

²⁰ An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revised. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.

²¹ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-479.

²² Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.

²³ Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.

²⁴ Reynolds J. The management of retinopathy of prematurity. *Pediatric Drugs* 2001; 3:263-272.

²⁵ Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:46-59.

²⁶ 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.

²⁷ Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-45.

-
- ²⁸ O'Donovan DJ, Fernandes CJ. Free radicals and diseases in premature infants. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:169-76.
- ²⁹ Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. *Br Med Bull* 1993;49:668-678.
- ³⁰ Park KH, Hwang JM, Choi MY, et al. Retinal detachment of regressed retinopathy of prematurity in children aged 2 to 15 years. *Retina* 2004;24:368-75.
- ³¹ Kushner BJ. Long-term follow-up of regressed retinopathy of prematurity. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988;24:193-9.
- ³² Kushner BJ. Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1982;100:256-61.
- ³³ Cats BP, Tan KE. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:271-5.
- ³⁴ Quinn GE, Dobson V, Repka MX, et al.; The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. *Ophthalmology* 1992;99:329-40.
- ³⁵ Gallo JE, Holmström G, Kugelberg U, et al. Regressed retinopathy of prematurity and its sequelae in children aged 5-10 years. *Br J Ophthalmol* 1991;75:527-31.

-
- ³⁶ Fletcher MC, Brandon S. Myopia of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1955;40:474-481.
- ³⁷ García Arumí J.: Retinopatía del prematuro. En: Armadá Maresca F, Fonseca Sandomingo A, Encinas Martín JL, et al.: Patología y cirugía de la mácula. MAC LINE; 2010:858.
- ³⁸ Hellström A, Engström E, Härd AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-1020.
- ³⁹ Engström E, Niklasson A, Wikland KA, et al. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57:605-610.
- ⁴⁰ Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, et al. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:831-836.
- ⁴¹ Stahl A, Chen J, Sapienza P, et al. Postnatal weight gain modifies severity and functional outcome of oxygen-induced proliferative retinopathy. *Am J Pathol* 2010; 177:2715-2723.
- ⁴² Wu C, VanderVeen DK, Hellström A, et al. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010;128:443-447.

-
- ⁴³ Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-1718.
- ⁴⁴ Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127:622-627.
- ⁴⁵ Wu C, Löfqvist C, Smith LE, et al. Importance of Early Postnatal Weight Gain for Normal Retinal Angiogenesis in Very Preterm Infants: A Multicenter Study Analyzing Weight Velocity Deviations for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012 Apr 9.
- ⁴⁶ Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, et al. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)* 2012;26:400-6.
- ⁴⁷ Shah VA, Yeo CL, Ling YL, et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-178.
- ⁴⁸ Olea JL, Corretger FJ, Salvat M, et al. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro. *An Esp Pediatr* 1997;47:172-176.
- ⁴⁹ Imren A, Sibel O, Gursel Y. Risk Factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:449-453.

⁵⁰ Peralta Calvo J.: Retinopatía del prematuro. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J.: Actualización en Cirugía Oftalmológica Pediátrica. Tecnimedia; 2000:157-189.

⁵¹ Kinsey VE. Etiology of retrolental fibroplasia: preliminary report of a co-operative study of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1955;40:166-174

⁵² Lanman JT. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *JAMA* 1954;155:223-25.

⁵³ Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, et al. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65:1096-1100.

⁵⁴ Aranda JV, Sweet AY. Sustained hyperoxemia without cicatricial retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1974;54:434-437.

⁵⁵ Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO₂ levels and RLF: A report of the cooperative study. *Pediatrics* 1973;60:655-667.

⁵⁶ Biglan AW, Brown DR, Reynolds JD, et al. The interrelationship of blood oxygen, carbon dioxide and ph level and the production of retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1984;91:1504-1511.

⁵⁷ Silverman WA. Retinopathy of prematurity: Oxygen dogma challenged. *Arch Dis Child* 1982;57:731-733.

⁵⁸ Schulman J, Jampol LM, Schwartz H. Peripheral proliferative retinopathy without oxygen therapy in a full term infant. *Am J Ophthalmol* 1980;90:509-514.

-
- ⁵⁹ Kushner BJ, Gloeckner E. Retrolental fibroplasia in full term infants without exposure to supplemental oxygen. *Am J Ophthalmol* 1984;97:148-158.
- ⁶⁰ Johns KJ, Johns JA, Feman SS, et al. Retinopathy of prematurity in infants with cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1991;145:200-203.
- ⁶¹ Flynn JT, Bancalari E. Retinopathy of prematurity: a randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology* 1987;94:630-637.
- ⁶² Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137-180.
- ⁶³ Szewczyk TS. Retrolental fibroplasia and related ocular diseases: Classification, etiology, and prophylaxis. *Am J Ophthalmol* 1953;36:1336-1361.
- ⁶⁴ Bedrossian RH, Carmichael P, Richter A. Retinopathy of prematurity (retrolental fibroplasia) and oxygen: part I. Clinical study: part II. Further observations on the disease. *Am J Ophthalmol* 1954;37:78-86.
- ⁶⁵ Bedrossian RH, Carmichael P, Richter A. Effect of oxygen weaning in retrolental fibroplasia. *Arch Ophthalmol* 1955;53:514-518.

⁶⁶ The STOP-ROP Multicenter Study Group: Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP). A randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.

⁶⁷ Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P, et al. Supplemental oxygen may decrease progresión of prethreshold disease to threshol retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 1997;17:434-438.

⁶⁸ Seiberth V, Linderkamp O, Akkoyun-Vardarli I, et al. Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:S820.

⁶⁹ Mills MD. STOP-ROP results suggest selective use of supplemental oxygen for prethreshold ROP. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1121-1122.

⁷⁰ Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, et al. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:514-23.

⁷¹ Feke GT, Zuckerman R, Green GJ, et al. Response of human retinal flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:136-141.

⁷² Glass P, Avery GB, Subramanian KNS, et al. Effect of bright light in hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985;313:401-404.

⁷³ Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998;338:1572-1576.

⁷⁴ Seiberth V, Linderkamp O, Knorz MC, et al. A controlled clinical trial of light and retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994;118:492-495.

⁷⁵ LIGHT-ROP Cooperative Group: The Design of the Multicenter Study of Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP). *J Pediatr Ophthalmol&Strabismus* 1999;36:257-263.

⁷⁶ Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997;131:844-850.

⁷⁷ Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, et al. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987;79:489-500.

⁷⁸ Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, et al. Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;181:60-7.

⁷⁹ Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003665.

⁸⁰ Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systemic Review* 3: CD003745.

⁸¹ Rotschild T, Nandgaonkar BN, Yu K, et al. Dexamethasone reduces oxygen induced retinopathy in a mouse model. *Pediatric Research* 1999;46:94-100.

⁸² Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001146.

⁸³ Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001144.

⁸⁴ Rankin SJA, Tubman TRJ, Halliday HL, et al. Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:202-204.

⁸⁵ Gerdes J, Gerdes M, Beaumont E, et al. Health and neurodevelopmental outcome at 1-year adjusted age 508 infants weighing 700 to 1100 grams who received prophylaxis with one versus three doses of synthetic surfactant. American Exosurf Neonatal Study Groups I and II. *J Pediatr* 1995;126:S 26-32.

⁸⁶ Kraybill EN, Bose CL, Corbet AJ, et al. Double-blind evaluation of developmental and health status to age 2 years of infants weighing 700 to 1350 grams treated prophylactically at birth with a single dose of synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr* 1995;126:S 33-42.

⁸⁷ Axer-Siegel R, Snir M, Ma'ayan A, et al. Retinopathy of prematurity and surfactant treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:171-174.

-
- ⁸⁸ Kennedy J, Todd DA, Watts J, et al. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3^{1/2} years pre- and postsurfactant. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:289-292.
- ⁸⁹ Brunner-Di Pietro D, Bossi E, Koerner F. Screening for retinopathy of prematurity after surfactant treatment. *Eur J Pediatr* 1995;154: 590-594.
- ⁹⁰ Holmes JM, Cronin CM, Squires P, et al. Randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:189-191.
- ⁹¹ Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, et al. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol* 1996;80:420-424.
- ⁹² Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104:e26.
- ⁹³ Hallman M, Bry K, Hoppu K, et al. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1233-1239.
- ⁹⁴ Friedman CA, Mc Vey J, Borne MJ, et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity. A prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:79-86.
- ⁹⁵ Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000366.

⁹⁶ Phelps DL, Lakatos L, Watts JL. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001073.

⁹⁷ Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000;105:1066-72.

⁹⁸ McGregor ML, Bremer DL, Cole C, et al; HOPE-ROP Multicenter Group. High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity study. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2002;110:540-4.

⁹⁹ Hirano K, Morinobu T, Kim H, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F188-93.

¹⁰⁰ Hesse L, Eberl W, Schlaud M, et al. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997;156:465-70.

¹⁰¹ Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, et al. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1993;152:833-6.

¹⁰² Dani C, Reali MF, Bertini G, et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001 ;62:57-63.

¹⁰³ Cita 6 de Peralta Calvo J.: Retinopatía del prematuro. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J.: Actualización en Cirugía Oftalmológica Pediátrica. Tecnimedia; 2000:176. Yamashita Y. Studies on retinopathy of prematurity. III: Cryo-cautery for retinopathy of prematurity. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1972;26:385-393.

¹⁰⁴ Cita 5 de Peralta Calvo J.: Retinopatía del prematuro. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J.: Actualización en Cirugía Oftalmológica Pediátrica. Tecnimedia; 2000:176. Nagata M, Yamagishi M, Ikeda S. Summarized results of the treatment of acute proliferative retinopathy of prematurity during the past 15 years in Tenri Hospital. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1982; 86: 1236-1244.

¹⁰⁵ Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E, Yassur Y. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:758-62.

¹⁰⁶ Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. *Can J Ophthalmol* 1982;17:207-12.

¹⁰⁷ Payne JW, Patz A. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76:1234-46

¹⁰⁸ Mousel DK, Hoyt CS. Cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1980;87:1121-1127.

¹⁰⁹ Kingham JD. Acute retrolental fibroplasia II. Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 2049-53.

¹¹⁰ Ben Sira I, Nissenkorn I, Weinberger D. Long-term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986; 93:1423-1428.

¹¹¹ Mousel DK, Hoyt CS. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: A personal retrospective. *Ophthalmology* 1986;92:375-378.

¹¹² Tasman W, Brown GC, Schaffer DB, et al. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:580-585.

¹¹³ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Snellen visual acuity and structural outcome at 5^{1/2} years after randomization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:417-424.

¹¹⁴ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-8.

¹¹⁵ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.

¹¹⁶ Greven CM, Tasman W. Rhegmatogenous retinal detachment following cryotherapy in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1017-8.

-
- ¹¹⁷ Uemura Y. Current status of retrolental fibroplasia: Report of the Joint Committee for the Study of Retrolental Fibroplasia in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1973;21:366-378.
- ¹¹⁸ Mc Namara JA, Tasman W, Vander JF, et al. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1714-1716.
- ¹¹⁹ Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:238-244.
- ¹²⁰ Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1992;114:589-592.
- ¹²¹ Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, et al. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1628-31.
- ¹²² Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, et al. 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.
- ¹²³ Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002;109:936-41.

¹²⁴ Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:663-71.

¹²⁵ Averbukh E. The evidence supporting the early treatment for type 1 retinopathy of prematurity needs further evaluation. *Arch Ophthalmol* 2005;123:406.

¹²⁶ Jalali S, Essuman VA, Thomas R. Clinical application of the revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:407-8.

¹²⁷ Mc Namara JA, Tasman W, Vander JF, et al. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1714-1716.

¹²⁸ Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:238-244.

¹²⁹ Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1992;114:589-592.

¹³⁰ Salgado CM, Celik Y, VanderVeen DK. Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2010;150:6-9.e2.

-
- ¹³¹ Chistiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1995;119:175-180.
- ¹³² Chistiansen SP, Bradford JD. Cataract following diode laser photoablation for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997;115:275-276.
- ¹³³ Kaiser RS, Trese MT. Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001;119:615-7.
- ¹³⁴ Drack AV, Burke JP, Pulido JS, et al. Transient punctate lenticular opacities as a complication of argon laser photoablation in an infant with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1992;113:583-4.
- ¹³⁵ Lambert SR, Capone A Jr, Cingle KA, et al. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2000;129:585-91.
- ¹³⁶ Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2000;107:324-7.
- ¹³⁷ Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I. Transscleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1270-5.

¹³⁸ Parvaresh MM, Modarres M, Falavarjani KG, et al. Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009;13:535-8.

¹³⁹ Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177-5182.

¹⁴⁰ Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:233-7.

¹⁴¹ Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727-3.

¹⁴² Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1061-3.

¹⁴³ Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:S13-8.

¹⁴⁴ Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:75-6.

¹⁴⁵ Kong L, Mintz-Hittner HA, Penland RL, et al. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1161-3.

¹⁴⁶ Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010;30:S24-31.

¹⁴⁷ Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, et al. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1713-8.

¹⁴⁸ Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1257-62.

¹⁴⁹ Altinsoy HI, Mutlu FM, Güngör R, et al. Combination of Laser Photocoagulation and Intravitreal Bevacizumab in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010 Mar 9:1-5.

¹⁵⁰ Spandau U, Tomic Z, Ewald U, et al. Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol* 2012 Jan 23.

¹⁵¹ Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.

¹⁵² Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. *Acta Paediatr* 2011;100:1523-7.

¹⁵³ Lee BJ, Kim JH, Heo H, et al. Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2012;26:903-10.

¹⁵⁴ Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Bevacizumab Injection. *Arch Ophthalmol* 2012 Apr 9.

¹⁵⁵ Simpson JL, Melia M, Yang MB, et al. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2012;119:873-7.

¹⁵⁶ Tasman W. Retinopathy of prematurity: do we still have a problem?: the Charles L. Schepens lecture. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1083-6.

¹⁵⁷ Hinz BJ, de Juan E Jr, Repka MX. Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1827-30.

¹⁵⁸ O'Keefe M, Burke J, Algawi K, et al. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1012-4.

¹⁵⁹ Trese MT. Visual results and prognostic factors for vision following surgery for stage V retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:574-9.

¹⁶⁰ Greven C, Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990;97:817-20.

¹⁶¹ Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:992-7.

¹⁶² Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994;101:23– 6.

¹⁶³ Sears JE, Sonnie C. Anatomic success of lens-sparing vitrectomy with and without scleral buckle for stage 4 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2007;143:810-3.

¹⁶⁴ Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068-70.

¹⁶⁵ Hubbard GB 3rd, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2274-7.

¹⁶⁶ Kychenthal A, Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:S65-8.

¹⁶⁷ Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA, et al. Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2005;112:1569-73.

¹⁶⁸ Hartnett ME, Maguluri S, Thompson HW, et al. Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina* 2004;24:753-7.

¹⁶⁹ Law JC, Recchia FM, Morrison DG, et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:6-10.

¹⁷⁰ Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1450-5.

¹⁷¹ Coats DK, Miller AM, Hussein MA, et al. Involution of retinopathy of prematurity after laser treatment: factors associated with development of retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2005;140:214-22.

¹⁷² Coats DK. Retinopathy of prematurity: involution, factors predisposing to retinal detachment, and expected utility of preemptive surgical reintervention. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:281-312.

¹⁷³ Kim MJ, Kim SJ, Yu YS. The risk for retinal detachment associated with hemorrhages pre- and postlaser treatment in retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:1451-7.

¹⁷⁴ Mintz-Hittner HA, Kretzer FL. The rationale for cryotherapy with a prophylactic scleral buckle for Zone I threshold retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol* 1990;74:263-8.

¹⁷⁵ Trese MT.: Retinopatía del prematuro. En: Ryan SJ, Wilkinson CP.: *Retina* Elsevier;2009;III:2194-2207.

¹⁷⁶ Prenner JL, Capone A Jr, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2271-3.

¹⁷⁷ El Rayes EN, Vinekar A, Capone A Jr. Three-year anatomic and visual outcomes after vitrectomy for stage 4B retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:568-72.

¹⁷⁸ Ferrone PJ, Harrison C, Trese MT. Lens clarity after lens-sparing vitrectomy in a pediatric population. *Ophthalmology* 1997;104:273-8.

¹⁷⁹ Trese MT. Surgical results of stage V retrolental fibroplasia and timing of surgical repair. *Ophthalmology* 1984;91:461-6.

¹⁸⁰ Tasman W, Borrone RN, Bolling J. Open sky vitrectomy for total retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1987;94:449-52.

¹⁸¹ Lightfoot D, Irvine AR. Vitrectomy in infants and children with retinal detachments caused by cicatricial retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:305-12.

¹⁸² Merritt JC, Lawson EE, Sprague DH, et al. Lensectomy-vitrectomy for stage V cicatricial retrolental fibroplasia. *Ophthalmic Surg* 1982;13:300-6.

¹⁸³ Trese MT. Surgical therapy for stage V retinopathy of prematurity. A two-step approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:266-8.

¹⁸⁴ Holmström GE, Larsson EK. Development of spherical equivalent refraction in prematurely born children during the first 10 years of life: a population-based study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1404-11.

¹⁸⁵ Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br J Ophthalmol* 1996;80:998-1001.

¹⁸⁶ Laws F, Laws D, Clark D. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study. *Br J Ophthalmol* 1997;81:12-5.

¹⁸⁷ Algawi K, Goggin M, O'Keefe M. Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1994;78:612-4.

-
- ¹⁸⁸ White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:83-7.
- ¹⁸⁹ Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, et al. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1999;3:234-40.
- ¹⁹⁰ Davitt BV, Quinn GE, Wallace DK, et al. ;Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Astigmatism progression in the early treatment for retinopathy of prematurity study to 6 years of age. *Ophthalmology* 2011;118:2326-9.
- ¹⁹¹ Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, et al.;Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2008;115:1058-1064.
- ¹⁹² Galván Ledesma A, Morales Guillén C, Pastor Ramos MT, et al. Diode laser photocoagulation of retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011;86:368-73.
- ¹⁹³ Párraga Quiles MJ, Sánchez Pedraza R, Barreiro Lucas JC, et al. Retinopathy of prematurity. The results after a 1-year follow-up. *An Esp Pediatr* 1996;44:482-4.

¹⁹⁴ González Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V, et al. Diode laser therapy in retinopathy of prematurity: more than a decade of experience. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:336-40.

¹⁹⁵ Section on ophthalmology American Academy of pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572-6.

¹⁹⁶ Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, et al; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of rematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:311-8.

¹⁹⁷ Ospina LH, Lyons CJ, Matsuba C, et al. Argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: long-term outcome. *Eye* 2005;19:1213-8.

¹⁹⁸ McLoone E, O'Keefe M, McLoone S, et al. Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2006;90:754-9.

¹⁹⁹ Yang CS, Wang AG, Sung CS, et al. Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye* 2010;24:14-20.

²⁰⁰ Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am J Ophthalmol* 2001;132:76-80.

-
- ²⁰¹ Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Dobson V, Quinn GE, Summers CG, et al. Grating visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:840-6.
- ²⁰² Dhawan A, Dogra M, Vinekar A, et al. Structural sequelae and refractive outcome after successful laser treatment for threshold retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:356-61.
- ²⁰³ Laws DE, Haslett R, Ashby D, et al. Axial length biometry in infants with retinopathy of prematurity. *Eye* 1994;8:427-30.
- ²⁰⁴ McLoone EM, O'Keefe M, McLoone SF, et al. Long-term refractive and biometric outcomes following diode laser therapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:454-9.
- ²⁰⁵ Gordon RA, Donzis PA. Refractive development of the Human Eye. *Arch Ophthalmol* 1985;103:785-9.
- ²⁰⁶ Gordon RA, Donzis PB. Myopia associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:1593-8.
- ²⁰⁷ Wu WC, Lin RI, Shih CP, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2012;119:1907-16.

-
- ²⁰⁸ Kieselbach GF, Ramharter A, Baldissera I, et al. Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:21-6.
- ²⁰⁹ Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R, et al. Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology* 2001;108:343-7.
- ²¹⁰ Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br J Ophthalmol* 1996;80:998-1001.
- ²¹¹ Quinn GE, Dobson V, Repka MX, et al. Development of miopía in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1992;99:329-340.
- ²¹² Kushner BJ. Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1982;100:256-261.
- ²¹³ Schaffer DB, Quinn GE, Johnson L. Sequelae of arrested mild retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:373-376.
- ²¹⁴ O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, et al. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol* 2002;120:767-73.

-
- ²¹⁵ Wallow IH, Sponsel WE, Stevens TS. Clinicopathologic correlation of diode laser burns in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1991;109:648-53.
- ²¹⁶ Smiddy WE, Hernandez E. Histopathologic results of retinal diode laser photocoagulation in rabbit eyes. *Arch Ophthalmol* 1992;110:693-8.
- ²¹⁷ Terasaki H, Hirose T. Late-onset retinal detachment associated with regressed retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:492-7.
- ²¹⁸ Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:225-34.
- ²¹⁹ Repka MX, Tung B, Good WV, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1175-9.
- ²²⁰ Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, et al. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35:185-7.
- ²²¹ Rundle P, McGinnity FG. Bilateral hyphaema following diode laser for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1055-6.
- ²²² Dorrell M, Uusitalo-Jarvinen H, Aguilar E, et al. Ocular neovascularization: basic mechanisms and therapeutic advances. *Surv Ophthalmol* 2007;52 Suppl 1:S3-19.

-
- ²²³ Capone A Jr, Drack AV. Transient lens changes after diode laser retinal photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994;118:533-5.
- ²²⁴ Lambert SR, Capone A Jr, Cingle KA, et al. Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2000;129:585-91.
- ²²⁵ Jost BF, Olk RJ, Patz A, et al. Anterior segment ischaemia following laser photocoagulation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1988;72:11-6.
- ²²⁶ Kwartz J, Charles S, McCormack P, et al. Anterior segment ischaemia following segmental scleral buckling. *Br J Ophthalmol* 1994;78:409-10.
- ²²⁷ Saunders RA, Sandall GS. Anterior segment ischemia syndrome following rectus muscle transposition. *Am J Ophthalmol* 1982;93:34-8.
- ²²⁸ Krupin T, Johnson MF, Becker B. Anterior segment ischemia after cyclocryotherapy. *Am J Ophthalmol* 1977;84:426-8.
- ²²⁹ Freeman HM, Hawkins WR, Schepens CL. Anterior segment necrosis. An experimental study. *Arch Ophthalmol* 1966;75:644-50.

-
- ²³⁰ Wallow IH, Sponsel WE, Stevens TS. et al. Clinicopathologic correlation of diode laser burns in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1991;109:648-53.
- ²³¹ Ferrone PJ, Banach MJ, Trese MT. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2001;132:948-9.
- ²³² Paysse EA, Miller A, Brady McCreery KM, et al. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2002;109:1662-5.
- ²³³ Steinmetz RL, Brooks HL Jr. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2002;22:48-52.
- ²³⁴ Tasman W. To laser the ridge or not laser the ridge, that is the question. *Retina* 2002;22:4-5.
- ²³⁵ Hindle NW. Critical mass retinopathy of prematurity: what is it and what can you do about it? *Doc Ophthalmol* 1990;74:253-62.
- ²³⁶ Hindle NW. Critical mass retinopathy of prematurity: what is it and what can you do about it? *Doc Ophthalmol* 1990;74:253-62.
- ²³⁷ Tsitsis T, Tasman W, McNamara JA, et al. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:231-6.

²³⁸ Benner JD, Morse LS, Hay A, et al. A comparison of argon and diode photocoagulation combined with supplemental oxygen for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina* 1993;13:222-9.

²³⁹ Goggin M, O'Keefe M. Diode laser for retinopathy of prematurity--early outcome. *Br J Ophthalmol* 1993;77:559-62.