

Retinopatía de la prematuridad

Retinopathy of prematurity

Dra. Iris Chávez Pardo ^I; Dra. Elizabeth Avilez ^{II}; Dra. Dania Rodríguez Bencomo ^I; Dr. Elias Cardoso Guillén ^I

^I Hospital Universitario Provincial Manuel Ascunce Domenech. Profesor Instructor. Camagüey. Cuba.

^{II} Hospital Ginecobstétrico Ana Betancourt de Mora .Camagüey. Cuba.

RESUMEN

La retinopatía de la prematuridad es una enfermedad vasoproliferativa que afecta a los recién nacidos prematuros y que ocurre en el momento de desarrollo y maduración vascular. La retinopatía de la prematuridad es la causa más frecuente de ceguera infantil en países desarrollados. De los numerosos ensayos clínicos realizados se derivan el conocimiento de la historia natural de esta enfermedad y la evidencia de que el tratamiento realizado a tiempo disminuye el riesgo de pérdida visual. Por tanto, el cuidado efectivo de los recién nacidos prematuros exige que sean explorados cuidadosamente, en el momento adecuado y por un oftalmólogo con experiencia. A pesar del tratamiento, esta enfermedad aún representa un problema de salud mayor y produce substancial morbilidad, por lo que se decidió realizar la presente revisión bibliográfica.

DeCS: Retinopatía de la premadurez; recién nacido; ceguera; inhibidores de la angiogenesis; ensayos clínicos

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity is a vasoproliferative disease that affects the premature newborns and occurs at the moment of growth and vascular maturation. Retinopathy of prematurity is the most frequent cause of infantile blindness in developed countries. Of the several clinical trials performed are derived the knowledge of the natural history of this disease and the evidence that the treatment carried out on time diminishes the risk of visual loss. Therefore, the effective care of the premature newborns requires to be carefully explored, in the adequate moment and by an ophthalmologist with experience. In spite of the treatment, this disease still represents a greater health problem and produces substantial morbidity, for which was decided to carry out the present bibliographical review.

DeCS: Retinopathy of prematurity; infant newborn; blindness; angiogenesis inhibitors; clinical trials

DESARROLLO

En 1942 el Dr. Terry en Boston hizo la primera descripción clínica en niños de una masa blanquecina fibrovascular ubicada detrás del cristalino, la que sospechaba se debía a una forma especial de persistencia de la vasculatura fetal, a la que denominó fibroplasia retrolental (forma cicatrizal de la enfermedad). ¹

En los años 50 con el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales y el suministro de oxígeno se incrementa la supervivencia de recién nacidos inmaduros, aumentando el número de retinopatía de la prematuridad (RP) (primera epidemia). Esto ocasionó que Kinsey y otros investigadores señalan el oxígeno como la causa de la enfermedad y se reduce drásticamente su uso, por lo que se incrementa la mortalidad neonatal. ²

A partir de 1960 se procedió a monitorear la administración de oxígeno, en la década del 70 se logró un control estricto de la Pa O₂.

Como consecuencia se produjo un aumento de sobrevida neonatal, bajó el índice de compromiso neurológico, prematuros de menor edad gestacional (<27 semanas) y de más bajo peso al nacimiento (<1.000 g), lograban sobrevivir y el riesgo de RP era mayor, lo que demostró que la oxigenoterapia no era la causa fundamental de

esta afección. Esta etapa se denominó segunda epidemia de retinopatía de la prematuridad.³

En los años 80 se propendría la clasificación internacional que ha tenido gran valor para unificar criterios y estudios terapéuticos. Entre estos destacan el estudio multicéntrico para la crioterapia en la ROP, cuyos resultados definieron una nueva etapa en la prevención de la RP.

El láser surge en 1992 reemplazando la crioterapia.

Surge el grupo No ROP constituido en mayo de 1997 en Quito, Ecuador para países de América Latina.

El programa comenzó en Cuba en septiembre de 1997 en el Hospital Eusebio Hernández

La retinopatía del prematuro (RDP) es una vítreo retinopatía proliferativa que afecta especialmente al recién nacido (RN) pretérmino de muy bajo peso <1 500 g), se debe a una angiogénesis anormal, en la que los vasos sanguíneos retinianos dejan de crecer y desarrollarse normalmente y de acuerdo a su severidad puede provocar daño visual severo.

Sinonimia

Fibroplasia retrolental.

Retinopatía de la premadurez.

La RP es probablemente la parte de la oftalmología pediátrica que más interés suscita en la actualidad. Los rigurosos trabajos de investigación clínica y básica (buen ejemplo de aplicación de medicina basada en la evidencia en nuestra especialidad) llevados a cabo en las últimas dos décadas han revolucionado el conocimiento de su patogenia. Esto ha permitido el diseño de nuevas, y probablemente más efectivas estrategias terapéuticas basadas en la utilización de agentes antiangiogénicos.

Los avances de la medicina en el siglo XX fueron los mayores en la historia de la humanidad. Por un lado se aumentó significativamente la expectativa de vida y por otro se redujo enormemente la mortalidad infantil. El aumento de la expectativa de vida trajo consigo la aparición de muchas enfermedades de la vejez. Asimismo, la sobrevivencia de recién nacidos prematuros, dio origen a toda una rama de la medicina, la neonatología y también a una serie de patologías oftalmológicas, la más importante de ellas la retinopatía de la prematuridad (ROP).⁴

La retinopatía del prematuro fue originalmente descrita por un médico australiano, el Dr. Terry quien le dio un nombre descriptivo de fibroplasia retrolental, ya que se caracterizaba por un niño que nació prematuro y estaba ciego y sus ojos mostraban una masa blanca detrás del cristalino.⁵

Mucho se ha avanzado desde ese tiempo, en cuanto al conocimiento y manejo de esta enfermedad, sin embargo, la realidad actual no es alentadora.

Aunque el proceso es multifactorial, el factor principal es la inmadurez vascular, relacionada inversamente con la edad de gestación y el peso al nacimiento, el principal factor desencadenante sería el oxígeno a concentraciones elevadas.

Existe una clasificación internacional, universalmente aceptada, publicada en 1984, con una actualización en 1987, y algunas modificaciones en el 2005. ⁶

El CRYO-ROP, revolucionó una etapa importante en esta enfermedad, pero la posterior introducción de la fotocoagulación con láser de argón o diodo, a partir de 1992, ha permitido mejorar los resultados, disminuyendo los riesgos locales y generales. ⁷

En Cuba como en muchos otros países en vía de desarrollo esta enfermedad constituye la principal causa de ceguera infantil, y los casos de retinopatía del prematuro (ROP) están en aumento.

Se sabe que cada año nacen en EEUU de 14.000 a 16.500 niños prematuros con peso menor a 1250 g. Entre 9000 y 10500 desarrollan algún grado de RP, de 400 a 600 serán legalmente ciegos.

Existen 50 millones de ciegos en el mundo: 1.4 millón son niños.

El número de ciegos esta proyectado para aumentar en 2 millones cada año, si no se hace algo extra. ⁸

El pesquiasaje en nuestro país se realiza en los recién nacidos con peso menor 1700 g y edad gestacional menor de 35 semanas. Además examinamos los recién nacidos con peso mayor 1700 g y edad gestacional mayor de 35 semanas más factores de riesgos asociados son llamados criterios de enfermedad. Se examinan cada dos semanas después de la 4ta semana de nacido o 35 semanas de edad gestacional. El pesquiasaje se adapta a cada país. ⁹

La acción del oxígeno en la retina se divide en dos fases: ¹⁰

Fase vaso-obliterativa

Fase vaso-proliferativa

Fisiopatogenia rop

La retina es el único de los tejidos en que no hay vasos sanguíneos hasta el cuarto mes de la gestación, momento en que crecen hacia la periferia los complejos vasculares procedentes de los vasos hialoideos de la papila óptica. Estos vasos alcanza la periferia nasal después del octavo mes de la gestación, pero no llegan a la periferia del lado temporal hasta un mes después del parto. Esta retina del lado temporal con vascularización incompleta es en particular susceptible a la lesión ocasionada por el oxígeno, en especial en los prematuros.

Fisiopatogenia rop

El bajo peso al nacer está íntimamente ligado a la inmadurez retiniana y a su vez esta retina inmadura es susceptible a las noxas perinatales como es el caso del oxígeno.

El neonato en la incubadora en un inicio presenta una hipoxia fisiológica correspondiente a las capas internas de la retina debido a su vascularización incompleta, pero el oxígeno proporcionado por la incubadora llega a la coroides y como la retina inmadura es muy simple, también puede oxigenar a las capas medias e internas provocando un estado de hiperoxia y de vaso-obliteración.

Fisiopatogenia rop

El oxígeno suministrado produce liberación de radicales libres los que son capaces de promover la formación de uniones tipo <gap> entre las células fusiformes precursoras de los angioblastos. Estas uniones desencadenarían las secreciones de factores angiogénicos y la proliferación fibrovascular.

Fisiopatogenia rop

Al pasar el neonato a las concentraciones del oxígeno ambiental, la oxigenación coroidea disminuye y se hace insuficiente el aporte a la retina, cuyos capilares ya están ocluidos, este cuadro de anoxia retiniana acelera la proliferación endotelial.

No obstante, hay que señalar que si bien el proceso vasoproliferativo es característico del período en que disminuye la presión arterial del oxígeno (salida de la incubadora), también puede aparecer esta proliferación endotelial con cifras de PO₂ altas, durante la estancia en la incubadora, ya que el aporte de oxígeno coroidal puede ser insuficiente para nutrir una retina cada vez más madura, quedando ésta en situación de hipoxia con la consiguiente reacción vasoproliferativa.

Gracias a los estudios realizados en modelos animales se sabe que la RP es una enfermedad en dos fases (una primera de vaso-obliteración hiperóxica y una segunda de neovascularización). El descubrimiento de la importancia de VEGF (vascular endothelial growth factor) e IGF-I (insulin-like growth factor-I) en el desarrollo de RP constituye un paso importante en el entendimiento de su patogenia. VEGF es necesario para la angiogénesis fisiológica y su regulación está mediada por la hipoxia tisular. También se ha asociado con la neovascularización vítrea en modelos de experimentación. IGF-I es un factor de crecimiento somático importante que se correlaciona muy bien con el peso al nacimiento y con la edad gestacional. IGF-I es también un factor clave en el desarrollo vascular normal y regula la neovascularización retiniana mediante el control de la activación de VEGF con independencia de las condiciones de oxígeno. Estos hallazgos sugieren una serie de alternativas para el tratamiento médico de la enfermedad, pero también, y

esto es lo más importante, un momento crítico para la realización de dicha intervención. La inhibición de VEGF o IGF-1 muy precozmente después del nacimiento podría evitar el crecimiento vascular normal y precipitar la enfermedad, mientras que la inhibición en la segunda fase podría prevenir la neovascularización. El hallazgo de que el desarrollo tardío de RP está asociado con niveles bajos de IGF-I, después del parto prematuro sugiere que el reemplazamiento fisiológico y precoz de IGF-I a los niveles hallados en el útero podría prevenir la enfermedad permitiendo un desarrollo vascular normal. Contrariamente, si el suplemento de IGF-I se realiza tardíamente, en la fase neovascular, se exacerbaría la enfermedad.

11-13

Entre los factores de riesgo materno se encuentran: ¹⁴

- Edad materna.
- Sangramiento durante el embarazo.
- Modo de parto.
- Tratamiento con antihistamínicos, indometacina y beta bloqueadores.
- Hábito de fumar.
- Rotura prematura de membrana.
- Diabetes mellitus.

Factores de riesgo del niño prematuro. ¹⁵

- Apnea.
- Conducto arterioso permeable.
- Sepsis.
- Transfusiones sanguíneas.
- Surfactante.
- SDR.
- Hemorragia intraventricular.
- Concentración de oxígeno.
- Las enfermedades intercurrentes que puedan ocasionar fluctuaciones de la tensión de oxígeno en el tejido retiniano, ya que conllevarían una isquemia seguida de una fase proliferativa neovascular.
- La hipoxia in útero crónica.

Clasificación de la ROP ¹⁶

Estadios

Estadio I. Línea demarcatoria.

Estadio II. Cresta.

Estadio III. Cresta y proliferación fibrovascular intraretiniano.

Estadio IV. DR. 4A sin participación foveal.

4B con participación foveal.

Estadio V. DR total

Enfermedad Plus: Cualquier estadio de la enfermedad más:

- a. Dilatación y tortuosidad de los vasos en el polo posterior.
- b. Engrosamiento de los vasos del iris.
- c. Rigidez pupilar.
- d. Turbidez vítrea

Enfermedad umbral.

Estadio III de la enfermedad.

Abarcar 5 o más horas de reloj contiguas o más de 8 h discontinuas.

Presencia de enfermedad PLUS

Localización.

Zona 1.

Zona 2.

Zona 3.

Extensión.

Se describe en sectores horarios

Existen otros signos clínicos en la retinopatía de la prematuridad.

- Hemorragias retinales.
- Túnica vasculosa.
- Popcorns.

La extensión no tiene importancia al momento de definir cuando tratar, lo más importante es la impresión de severidad del fondo que debe interpretar el oftalmólogo.

Clasificación de la ROP 2. (ICROP 2).

Curso acelerado

Morfología atípica

Antes llamada «enfermedad rush».

Existen varios aspectos como:

- 1- Mayor agresividad en la forma de presentación.
- 2.- Descripción de niveles intermedios de enfermedad Plus (pre plus).
3. - Clarificación de Zona 1.

Gran agresividad posterior de esta enfermedad. (aggressive posterior ROP).

Infrecuente, rápida progresión severa:

Localización posterior

- Puede ocurrir posterior en zona 1.
- Puede ocurrir posterior en zona 2.

Enfermedad Plus sin retinopatía proliferativa prominente.

- Plana, anastomosis de vasos (shunt).

Extensión circunferencial.

Sin rasgos distintivos.

- Curso acelerado
- Morfología atípica
- Antes llamada «enfermedad rush».

Es importante tener en cuenta la zona I pues la misma tiene morfología, evolución, pronóstico y diagnóstico.

Por ello fue necesario clasificar la zona I.

- Etapa 1 en zona I

Detención de vasos retinales, irregularidad vascular y vasos con aspecto tortuoso.

- Etapa 2 en zona I

El ridge puede ser reemplazado por un vaso demarcatorio

- Etapa 3 en zona I:

Neovasos preretinales planos

Niveles intermedios (pre plus).

Dilatación y tortuosidad anormal en polo posterior comprometiendo dos ó más cuadrantes, pero insuficiente para el diagnóstico de enfermedad plus.

Clarificación de zona 1

No cambios en zonas, ni definiciones

Práctica

Si el disco se ve con la lupa de + 28 ó +25 diop. a un costado de la imagen del fondo, dentro de ésta, los límites de la zona 1 será lo visto en el lado opuesto.

Existen signos de peligro en la retinopatía de la prematuridad.

- Peso al nacer de <1000 grm
- Enfermedad posterior
- Velocidad rápida de la enfermedad
- Actividad vascular marcada
- Túnica vasculosa lentis significativa.

Necesidad de definir la zona preumbral como:

Zona 1: cualquier ROP menor que umbral.

Zona 2: estadio 2 ROP con plus en ³2 cuadrantes.

Zona 2: estadio 3 ROP sin enfermedad plus.

Zona 2: Estadio 3 ROP con horarios del reloj que la forma umbral.

La documentación se lleva a cabo: ¹⁷

Reese clasificación:

Oftalmoscopio directo

ICROP 1:

Oftalmoscopio indirecto

ICROP 2:

Imaginología.

Cámara Kowa.

Cámara Zeiss Modificada.

Ecuador y cámara Mira modificada.

Cámara de video con OBI.

Modelos computarizados mediante RetCam.

Línea de base y seguimiento de enfermedades.

1. Tumores benignos y malignos (retinoblastoma).

2. Patología macular.

3. Patología periférica.

4. Desprendimiento de retina.

5. Vítreo primario.

6. ROP.

7. Patologías del segmento anterior.

Asistencia en el establecimiento diagnóstico.

Mejoramiento en la enseñanza y la educación.

El seguimiento de esta enfermedad es muy importante. ¹⁸⁻²⁰

Preumbral:

- Cualquier ROP en zona 1.
- ROP zona 2 estadio II plus.
- ROP zona 2 estadio III no plus.
- ROP zona 2 estadio III preumbral y con plus.

Una vez a la semana

- No ROP zona 1: una a dos semanas.
- ROP menos severa en zona 2: cada dos semanas
- Retina inmadura, no plus: cada tres semanas

El fin del seguimiento es cuando:

- Los vasos lleguen a la periferia.
- 45 semanas de EG sin enfermedad umbral.
- Progresión de los vasos a la zona 3 sin enfermedad en zona 2. ²¹

Los niños deben ser remitidos a:

- Consulta de baja visión. (atención temprana).
- Si algún grado de ROP, seguimiento en consulta de retina (valorar periferia una vez cada año) de por vida.
- Remitir a oftalmología pediátrica. ²²

Diagnóstico diferencial

- Pliegues falciformes Congénitos.

- Retinoblastoma.
- Vítreo primario hiperplásico Persistente.
- Desprendimiento de retina congénito.
- Incontinencia pigmenti. ²³

Complicaciones:

Miopía.

Estrabismo.

Ambliopía

DR.

DR tardío.

Glaucoma secundario.

Opacidades corneales por contacto con el iris.

Catarata.

Atrofia del globo ocular. ^{24, 25}

Existen muchas cosas por establecer como la nomenclatura de fases tardías y crónicas de ROP, la severidad y grados de enfermedad crónica y cuándo en la evolución lo agudo se convierte en crónico. ²⁶

Todo apunta hacia un futuro en el que más que enfatizar en el tipo de tratamiento, tendremos que centrarnos en la prevención de la enfermedad mediante el uso de agentes antiangiogénicos que actúen a nivel molecular. El agente ideal sería aquel que pudiendo ser administrado de la forma menos invasiva (colirio o inyección intravítrea única), tuviese el mínimo efecto sobre el desarrollo vascular normal, posibilitara prevenir la neovascularización y todo ello, con la menor toxicidad retiniana posible. ²⁷

Se podría especular que el uso de esteroides prenatales en madres con síntomas de parto prematuro, la administración profiláctica de surfactante, y el monitoreo continuo de la oxigenoterapia podrían disminuir la incidencia de retinopatía especialmente en aquellos RN de extremo bajo peso, aunque es improbable que se pueda evitar completamente. ²⁸

Se investiga mucho sobre el tratamiento o la prevención de la retinopatía de la prematuridad. No se demostró un beneficio claro en el uso de saturación de oxígeno elevado en el tratamiento de la ROP preumbral.

Los niveles bajos de ICF-1 (que absorben normalmente de la placenta y del líquido amniótico) llevaron a RP en animales de experimentación. En los humanos se investiga cómo prevenir la enfermedad garantizando niveles normales de ICF-1. ²⁹

La Dra. Smith de la Universidad de Harvard descubrió otra hormona del crecimiento, la IGF-1, con un papel crucial en la prevención, por estar disminuida en los prematuros. En los próximos años, la Dra. Smith espera poder determinar

cuáles son la dosis adecuadas de IGF-1 que se pueden administrar antes del nacimiento a los niños prematuros, para de esta manera prevenir la RP. ^{30, 31}

Algunos tratamientos utilizados por los neonatólogos mejoraban la RP, otros la aceleraban, entre ellos se encuentran: ³²

Vitamina E: efecto protector contra la ROP, se demostraron efectos secundarios por los niveles sanguíneos elevados circulantes (enterocolitis necrotizantes, sepsis, hemorragia intraventricular, hemorragias retinianas en lactantes con peso inferior a 1kg e incluso con niveles sanguíneos normales.)

Dióxido de carbono: Flowers en su investigación habla del efecto de la aspirina y la retención de CO₂ en la producción de ROP en animales.

Indometacina: se decía que era la causa de ROP cuando se utilizaba en niños prematuros por persistencia del conducto arterioso.

Sangre y productos hemáticos: la anemia o la transfusión de sangre con hemoglobina adulta al prematuro podría agravar el riesgo de ROP.

Se plantea sobre los niveles de luz en el cunero. (en estudio)

La d-penicilamina reduce la incidencia de la enfermedad. El uso profiláctico de d-penicilamina no es una evidencia para justificar el uso rutinario para la prevención de ROP. La evidencia justifica un ensayo multicéntrico.

El tratamiento de la enfermedad se basa en.

Tratar la retinopatía en fase aguda.

Tratar todos los ROP tipo 1.

Tratamiento de elección fotocoagulación con láser (menos efectos adversos locales, mejores resultados anatómicos y funcionales, menos miopía y mejor visión). ³³

La crioterapia fue sustituida por el láser con resultados prometedores como se aprecia. ³⁴

Agentes farmacológicos disponibles que sustituyen el láser en ensayos clínicos:

Inyección intraocular.

Inyección periocular.

Aplicación de trometamina ketorolac tópica.

Una terapia farmacológica debe ser la mejor alternativa para reducir el efecto del VEGF, desplazando el láser (investigaciones futuras).

ROP tipo 1: ³⁵

ROP en Zona 1 cualquier etapa si esta asociada a enfermedad Plus.

ROP Etapa 1 en zona 1 + enfermedad plus.

ROP Etapa 2 en zona 1 + enfermedad plus.

ROP Etapa 3 en zona 1 + enfermedad plus.

ROP en zona 1 etapa 3 con o sin enfermedad plus.

ROP en zona II etapa 2 ó 3 + enfermedad plus

Los explantes producen una miopización muy significativa, distorsión del polo posterior, no controlan adecuadamente el factor fraccional, debe cortarse la banda (tres a cuatro meses postoperatorio).³⁶

Vitrectomía: cuando hay DR en etapa 4A del desprendimiento, donde el tratamiento con láser no fue efectivo, el pronóstico es mejor.³⁷

Tratamiento etapa 4A mejores resultados anatómicos y funcionales conservando en esta etapa el cristalino.

DR 4 B, Estadio V, el pronóstico es menos favorable, pero no debe dejar de operarse, evitando de esa forma complicaciones futuras, con la operación le proporcionamos al niño visión de luz, posibilitando mejor adaptación al medio ambiente, una retina viable para terapias futuras, aún en desarrollo. Además, la posibilidad de conservar el globo ocular permite un mejor desarrollo de la órbita y del macizo facial.

La Medicina basada en evidencia y nuestra experiencia apuntan en el sentido de que sí vale la pena operar estos casos (incluso los crónicos).

Más allá de la vitrectomía de hoy.

Vitrectomía antes del desprendimiento de retina.

Para disminuir el exceso de VEGF en casos con gran proliferación y alto riesgo de DR

Farmacoterapia en cirugía vítrea. Vitreolisis químicaplasmina, triamcinolona drogas anti-VEGF.

Se investiga sobre el tratamiento con células Madres en la retinopatía del prematuro. El cultivo de células madres retinianas pudiera ser el futuro en el trasplante y reparación del tejido retiniano dañado en los casos de avanzada ROP.

³⁸

Podemos señalar que la RDP es una enfermedad multifactorial, por este motivo es difícil su prevención. Lo más importante sería evitar el parto prematuro; sin embargo, de no ser posible esto, hay que tratar de controlar y minimizar los posibles factores de riesgo asociado a retinopatía.

El examen oftalmológico de rutina durante la hospitalización y al alta en todo RN de muy bajo, es fundamental a fin de detectar una probable retinopatía.

A pesar del aumento de los prematuros que haría pensar en un incremento de la frecuencia de ROP, la mejoría en los cuidados neonatales, los programas de screening mundialmente aceptados, los nuevos cambios de criterios, el adecuado tratamiento con láser, en definitiva la mejoría en el manejo, da lugar a una mejoría anatómica y funcional de esos niños.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gilbert Clare F, Alistair G, Luz Quinn G. Characteristics of Infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high level of development: implications for screening programs. Zin and on behalf of the International NO-ROP group. *Pediatrics* 2005;115;518-25;
2. Termote J, Schalijs-Delfos NE, Brouwers HAA, Donders ART, Cats BP. New developments in neonatology: Less severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000; 37:142-8.
3. Dorta Salfate Paola Andrea, Katz Vicuña Ximena, Kychenthal A. Guía clínica retinopatía del prematuro. Santiago: Minsal; 2005
4. Gu X, Samuel S, El-Shabrawey M, Caldwell RB, Bartoli M, Marcus DM, et al. Effects of sustained hyperoxia on revascularization in experimental retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:496-502.
5. Montañez FJ, Olea JL. Once años de experiencia en el manejo de la retinopatía de la prematuridad en las Islas Baleares. *Archivo de la Sociedad Española. Oftalmología*. 2005(12).
6. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 1110-1118.
7. 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.
8. Silverman WA. A Cautionary tale about supplemental oxygen. *Pediatrics*. 2004; 113:394-6.
9. Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye* 2002; 16: 538-42.
10. Cole CH, Wright KW, Phelps DL. Commentary: resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics* 2003; 112:1415-9.
11. Martín Begue N, Perapoch López J. Retinopatía de la prematuridad: incidencia, severidad y resultados. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58:156-61.
12. Benítez T, Sepúlveda C, Lomuto G, Bauer L, Galina L, Bouzas A, et al. Severe retinopathy of prematurity in argentina. A national survey of recent incidence and neonatal care practices. *Pediatr Res*. 2004; 55:531A.
13. Rodríguez Hurtado FJ, Cañizares JM. Despistaje de la retinopatía del prematuro. Nuestra experiencia sobre los límites de peso al nacer, edad gestacional y otros factores de riesgo. *Archivos de la Sociedad Española. Oftalmología*. 2001 (5).
14. Duane's clinical Ophthalmology [on CD ROM]. Philadelphia: Lippincott; 2004.

15. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. An international committee for the classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2005;123: 991-99.
16. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx JL, Kwun RC, Frambach DA, et al. Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. birth-weight infants. Ophthalmology. 2002; 109:80-4.
17. Huntcheson KA. Retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol. 2003; 14: 286-90.
18. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 933-35.
19. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database System Rev. 2003;(3).
20. Phelps DL, Lakatos L, Watts JL. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2006.
21. Richard S, Kaiser MD, Michael T, Trese MD, Geoege A. Williams MD, et al. Adult retinopathy of prematurity. Outcomes of Rhegmatogenous Retinal Detachments and retinal Tears. Ophthalmology. 2001; 108:1647-53.
22. Blanco Teijeiro MJ. Retinopatía de la prematuridad. Archivo de la Sociedad Española de Oftalmología. 2006;(3).
23. Tasman W, McNamara JA. Retinopathy of Prematurity. Retinopatý of Prematurity. In: Tasman W, Jaeger EA. Duane's Clinical Ophthalmology on CD-ROM. Vol3. Chapter 20. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
24. Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Oxígeno suplementario para el tratamiento de la retinopatía preumbral del prematuro (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2006.
25. Dorta P, Katz X, Kychenthal A. Retinopathy of prematurity: clinical characteristics and outcome in zone I and II. Panamerican Academy of Ophthalmology. 1999.
26. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, 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: 1016-20.
27. Kychenthal MD A, Paola Dorta MD, Ximena Katz MD. Clinical characteristics and outcomes after laser and surgical therapy for zone I and II retinopathy of prematurity. 3er Euroretina Congress Hamburg (Germany) 15-17 May 2003.

28. 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.
29. For the Cryo-ROP and Light-ROP Cooperative Groups. Evidence-Based Screening Criteria for Retinopathy of Prematurity. Natural History data from the Cryo- ROP and Light-ROP Studies. Arch. Ophthalmol. 2002; 120:1470-76.
30. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 2003; 121:1684-96.
31. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander FJ, Tasman W, 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: 928-935.
32. Banach MJ, Berinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol. 2001; 12: 164-170.
33. Kychenthal MD A, Dorta Paola MD, Katz MD X . Characteristics and outcomes after laser and surgical therapy for zone I and II retinopathy of prematurity. 3er Euro retina Congress Hamburg (Germany) 15-17 May 2003.
34. L Jonathan, Prenner MD Capone Antonio, Tese Michael. Visual Outcomes after Lens-Sparing Vitrectomy for Stage 4A Retinopathy of Prematurity. Ophthalmology. 2004; 111:2271-73.
35. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 1110-18.
36. Baker Hubbard III G. Hunter Cherwick MD, Gabriela Burian MD Lens-Sparing Vitrectomy for stage 4 Retinopathy of prematurity, MPH. Ophthalmology. 2004; 111:2274-2277.
37. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Lui JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 5804-5808.

Recibido: 11 de junio de 2007.

Aceptado: 22 de enero de 2008.

Dra. Iris Chávez Pardo. Especialista de II Grado en Oftalmología. Hospital Universitario Provincial Manuel Ascunce Domenech. Profesor Instructor. Camagüey. Cuba.