

Fotocoagulación en la retinopatía del prematuro: comparación de resultados entre los estadios pre-umbral, umbral y post-umbral

A. Serra¹
M. Morales¹
N. Martín²
R. Pascual³

¹Hospital Sant Joan de Déu
Esplugues de Llobregat

²Hospital Infantil Valle Hebrón

³Hospital de la Creu Roja
L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona

Resumen

Objetivo: Comparar los resultados anatómicos y funcionales de la retinopatía del prematuro tratada mediante fotocoagulación con láser de diodo en tres estadios diferentes: pre-umbral, umbral y post-umbral.

Métodos: Se trata de un análisis retrospectivo sobre 62 pacientes -119 ojos- tratados entre Junio de 1995 y Junio de 2003. Se dividen los casos en tres grupos según la gravedad de la retinopatía en el momento del tratamiento: umbral (66 ojos), pre-umbral (37 ojos) y post-umbral (16 ojos). Se comparan los resultados anatómicos y funcionales (visuales, refractivos y de motilidad) entre los tres grupos.

Resultados: Los ojos tratados en estadio post-umbral presentan resultados significativamente peores que los otros grupos. No observamos diferencias significativas entre los grupos pre-umbral y umbral en cuanto a los resultados anatómicos y visuales, aunque el porcentaje de defectos de refracción y de alteraciones de la motilidad es significativamente inferior en el grupo pre-umbral.

Conclusiones: Aunque no podemos demostrar una ventaja significativa a favor del tratamiento en estadio pre-umbral, podemos afirmar que el retraso en el tratamiento del estadio umbral comporta un mayor riesgo de malos resultados anatómicos y funcionales.

Resum

Objectius: Comparar els resultats anatómics i funcionals del tractament amb làser de diode de la retinopatia del prematur en les 3 diferents fases evolutives: pre-umbral, umbral i post-umbral.

Material i mètodes: Estudi retrospectiu sobre 62 pacients -119 ulls- tractats entre juny de 1995 i juny de 2003. Es divideixen en 3 grups segons la gravetat de la retinopatia al moment del tractament: umbral (66 ulls), preumbral (37 ulls) i postumbral (16 ulls). Es comparen els resultats anatómics i funcionals (visuals, refractius i de motilitat) entre els tres grups.

Resultats: Els ulls tractats en estadi postumbral presenten resultats significativament pitjors que els altres grups. No observem diferències significatives entre els grups preumbral i umbral en quant als resultats anatómics i visual, encara que el percentatge de defectes de refracció i d'alteracions de la motilitat és significativament inferior en el grup pre-umbral.

Conclusions: Encara que no podem demostrar una avantatge significativa a favor del tractament en estado preumbral, podem afirmar que l'endarreriment en el tractament de l'estadi umbral comporta un major risc de mals resultats anatómics i funcionals.

Summary

Purpose: To compare the anatomical and functional outcome of retinopathy of prematurity treated with diode laser photocoagulation at three different stages: pre-threshold, threshold and "late-threshold"

Methods: A Retrospective analysis of 62 children -119 eyes- treated from June 1995 to June 2003. Eyes are divided in three groups according with the severity of ROP at the time of treatment: threshold (66 eyes), pre-threshold (37 eyes) and post-threshold disease (16 eyes).

We compare anatomical and functional (visual, refractive and motility) outcome among the three groups

Results: Eyes treated at a post-threshold stage showed significantly poorer results compared with the other two groups. No difference was observed between the groups treated at a threshold and pre-threshold stage regarding anatomical and visual results, although refractive and motility outcome are significantly better for pre-threshold treated eyes.

Conclusion: We can't demonstrate significant advantages of treatment at pre-threshold stage, but delayed treatment of threshold disease has increased risk of poor anatomical and functional outcome.

Correspondencia:

Alicia Serra

Hospital de Sant Joan de Déu
Passeig de Sant Joan de Déu, 2

08950 Esplugues

de Llobregat. Barcelona

E-mail:

aserra@hsjdbcn.org

Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa que se aparece en niños prematuros debido a una anomalía en la vascularización de la retina. Su incidencia se ha visto incrementada en los últimos años debido al aumento en el número de nacimientos prematuros y también a la mayor supervivencia de estos niños gracias a los avances en neonatología.

Fisiopatología de la ROP

La vascularización retiniana del niño prematuro es más inmadura cuanto más prematuro sea el niño. En condiciones normales el proceso de vasculogénesis prosigue tras el nacimiento de la misma forma que lo haría si no hubiera nacido: el mesénquima primitivo se diferencia en vasos maduros y va avanzando de forma centrífuga hasta alcanzar la ora serrata. Pero en ciertos casos, ante un agente tóxico determinado, se produce una destrucción del endotelio de los capilares primitivos recién formados y se interrumpe la vasculogénesis. Como intento de reparación se establece un *shunt* entre el mesénquima y las arterias y venas maduras. Esta situación puede permanecer así días o semanas sin cambios. En el momento en que se reemprende la vasculogénesis, pueden suceder dos cosas:

- que las células del *shunt* se diferencien en células endoteliales capilares normales: se forma un cepillo de capilares que avanzan sobre la retina avascular y regresan las anomalías (sucede en la mayoría de los casos) o
- que las células del *shunt* empiecen a multiplicarse de forma indiferenciada, dando lugar a una neovascularización extrarretiniana. Estos neovasos tienen una gran capacidad de formación de colágeno, dando lugar a un tejido fibrovascular y posteriormente a membranas fibrosas vitreoretinianas que traccionan sobre la retina formando pliegues, desprendimiento de retina y en última instancia, fibroplasia retrolental.

No se conocen con exactitud las causas de este proceso, pero está relacionado principalmente con el grado de prematuridad (cuanto mayor sea la extensión de la retina avascular, mayor será la producción de factores angiogénicos que estimulen la neovascularización), la oxigenoterapia y las situaciones de hipoxia/isquemia.

Clasificación Internacional (ICROP)¹

Establece tres criterios:

- Extensión: divide la retina en sectores horarios
- Localización: divide la retina en 3 zonas:
 - I: círculo centrado en la papila con un radio de dos veces la distancia entre papila y mácula
 - II: desde el borde anterior de zona I hasta la ora serrata nasal (corresponde al ecuador)
 - III: desde el borde anterior de zona II hasta la ora serrata temporal
- Estadios:
 1. Línea de demarcación clara entre retina vascular y avascular.
 2. *Shunt* de tejido mesenquimal blanquecino-rosado, ligeramente sobreelevado.
 3. Formación neovascular que infiltra el vítreo.
 4. Desprendimiento parcial de retina.
 5. Desprendimiento total de retina

"plus" (+): tortuosidad vascular en el polo posterior. Es un signo de severidad que puede darse en cualquier estadio, y que indica actividad del proceso.

La mayor parte de los casos con estadio 1 y 2 regresan espontáneamente, pero cuando se alcanza un estadio 3+ se calcula que más del 50% de los casos evolucionarán a 4 y 5: es el estadio "umbral", en el que está indicado realizar tratamiento para detener el proceso.

El estudio multicéntrico realizado a finales de los años 80 "Multicenter trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity" (Cryo-ROP)² marcó las pautas para el tratamiento de esta enfermedad, ya que por primera vez un tratamiento realizado en la fase activa demostró ser eficaz para reducir el riesgo de un resultado desfavorable (estadios 4 y 5) en aproximadamente el 50%. Se estableció que la crioterapia debía realizarse sobre toda la retina avascular para detener la producción de factores angiogénicos, lo que permitiría la regresión de los neovasos. El momento indicado sería antes de transcurridas 72 horas desde el diagnóstico del estadio umbral (estadio 3 plus que afecte a 5 horas continuas o 8 discontinuas).

En la actualidad, en la gran mayoría de hospitales se ha sustituido el tratamiento con crioterapia por la fotocoagulación con láser de diodo o de argón, ya que el índice de buenos resultados es superior y ofrece una menor tasa de complicaciones³⁻⁶.

Sin embargo, continúa existiendo un cierto número de casos en que el resultado del tratamiento es des-

favorable a pesar de haberse realizado correctamente y en el momento adecuado. Por este motivo, desde hace más de 10 años los expertos en el tema se han estado cuestionando los criterios de indicación de tratamiento^{7,8}. En los últimos años distintos autores han realizado series de tratamiento en fases más precoces de la enfermedad (estadio pre-umbral), con resultados similares o algo mejores^{9,10}. Existe el reparo de si con este criterio estaríamos tratando más pacientes de los necesarios. El estudio ETROP (Early Treatment for ROP) iniciado en 1999 trata de establecer los casos de ROP pre-umbral con mayor riesgo de progresión con la intención de mejorar el índice de resultados favorables y disminuir los tratamientos innecesarios¹¹.

Por otro lado, con cierta frecuencia hemos de realizar el tratamiento en un estadio que denominamos "post-umbral": aún no se ha producido el estadio IV (desprendimiento de retina) pero los neovasos son mucho más prominentes y se han iniciado los cambios fibróticos, debido a un retraso en el diagnóstico o en el tratamiento. Teóricamente, si en el protocolo del Cryo-ROP¹ se recomendaba tratar antes de trans-

curridas 72 horas del diagnóstico, debemos suponer que un tratamiento más tardío implica un aumento en el índice de resultados desfavorables.

El objetivo de este estudio es comparar los resultados anatómicos y funcionales del tratamiento realizado en tres momentos de la evolución: pre-umbral, umbral y post-umbral.

Material y métodos

Se trata de un análisis retrospectivo de los pacientes intervenidos en el Hospital de Sant Joan de Déu entre Junio de 1995 y Junio de 2003, procedentes de la Unidad Neonatal del propio hospital o remitidos para tratamiento desde otros hospitales.

Se han excluido del estudio:

- los casos en que no hemos podido realizar un seguimiento mínimo de 3 meses y
- los casos en que la ROP afectaba la zona I.

Distribuimos los casos en tres grupos según el estadio y extensión que presentan en el momento de realizar el tratamiento:

- Umbral: estadio 3 plus en 5 horas continuas u 8 horas discontinuas (Figura 1).
- Pre-umbral: estadio 2 plus, estadio 3 sin plus o estadio 3 plus que afecte menor extensión de la que define el umbral.
- Post-umbral: estadio 3 plus con gran prominencia de la neovascularización hacia vítreo o indicios de cambios fibróticos en la formación neovascular (Figura 2).

Para analizar el resultado anatómico se tiene en cuenta la exploración realizada a los tres meses, y se define como:

- bueno: cuando la neovascularización ha regresado sin lesiones cicatriciales mas que las propias cicatrices del láser (Figura 3),
- regular: cuando existen lesiones traccionales que provocan ectopia macular o desprendimiento de retina periférico, con mácula adaptada; y
- malo: pliegue falciforme, desprendimiento de retina que afecta la mácula o masa retrolental que ocluye el eje visual.

El resultado funcional se ha valorado a los 12 meses de edad corregida, y se define como:

1. Resultado visual:

Figura 1.
Retinopatía del prematuro en estadio umbral

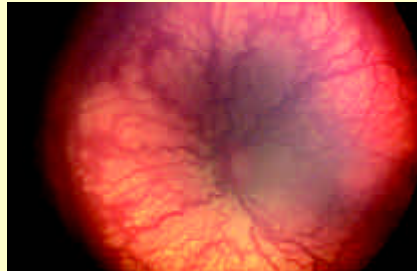


Figura 2.
Retinopatía del prematuro en estadio post-umbral

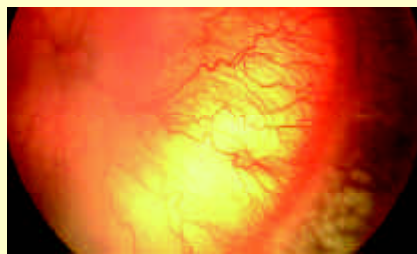
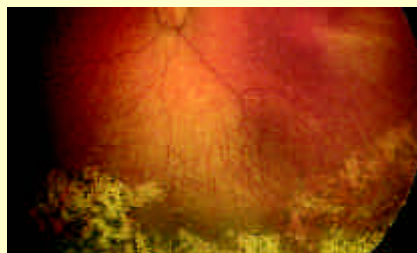


Figura 3.
Buen resultado anatómico tras la fotocoagulación en estadio umbral



- bueno: test de Teller dentro de lo normal por edad corregida o fijación central, estable y mantenida;
 - regular: test de Teller medible pero por debajo del rango de normalidad o fijación inestable y
 - malo: test de Teller no medible, mala fijación o solo percepción luminosa
2. Resultado refractivo: se calcula el equivalente esférico de cada ojo, explorado bajo cicloplejia (se excluyen los ojos con mal resultado anatómico, ya que en ellos la esquiastropia no se puede realizar) y se clasifican los pacientes en emétopes ($\pm 1d$), miopes ($>-1d$) o hipermétopes ($>+1$)
 3. Resultado de motilidad: se valora la presencia de nistagmus, estrabismo u otras anomalías de la motilidad.

Para realizar el análisis se comparan los resultados de los grupos pre-umbral y post-umbral con el grupo umbral, que es el estándar de tratamiento. Se utiliza la X2.

Resultados

Se trataron 70 pacientes (135 ojos) de los cuales se han excluido del estudio por las causas anteriormente citadas a 8 pacientes (16 ojos). Por lo tanto, la muestra de estudio comprende 62 pacientes (119 ojos). De ellos, 15 pacientes (28 ojos) procedían de la Unidad Neonatal de nuestro hospital y el resto (47 pacientes, 91 ojos) fueron remitidos para tratamiento desde otros hospitales. Los 119 ojos tratados se distribuyen en tres grupos según el estadio en el momento del tratamiento: pre-umbral (37 ojos), umbral (66 ojos) y post-umbral (16 ojos).

Las características de los pacientes en cuanto a semanas de gestación y peso al nacer y la edad al tratamiento se describen en la Tabla 1.

Los resultados anatómicos se describen en la Tabla 2. Entre los grupos pre-umbral y umbral las diferencias no son significativas, mientras que en el grupo post-umbral los resultados son significativamente peores.

Los resultados visuales se obtienen sobre los 78 ojos que pudieron ser explorados a los 12 meses, y son equiparables a los resultados anatómicos (Tabla 3).

Para analizar los resultados refractivos (Tabla 4) se han excluido los casos con mal resultado anatómico, en que no se puede realizar la esquiastropia, por

	Media	DE	Rango
Peso al nacimiento (g)	899	232	420-1500
EG al nacimiento (s)	27,2	1,9	24-34
Edad al tratamiento (s)	11,5	3,4	6-19
EG al tratamiento (s)	38,5	3,4	34-47

EG: Edad gestacional

Tabla 1.
Características de los pacientes

	Pre-U*	Umbral	Post-U**	Total
Bueno	36 (97,3%)	64 (98,4%)	5 (31,3%)	105 (88,2%)
Regular	1 (2,7%)	2 (1,6%)	4 (25%)	7 (5,9%)
Malo	0	0	7 (43,7%)	7 (5,9%)
Total	37	66	16	119

*X2=0,12. p>0,5; **X2=8,71. p<0,005

Tabla 2.
Resultados anatómicos

	Pre-U*	Umbral	Post-U**	Total
Bueno	23 (92%)	32 (86,5%)	3 (18,7%)	58 (74,4%)
Regular	2 (8%)	5 (13,5%)	5 (31,3%)	12 (15,4%)
Malo	0	0	8 (50%)	8 (10,2%)
Total	25	37	16	78

*X2=0,43. p>0,1; **X2=9,32; p<0,005

Tabla 3.
Resultados visuales

	Pre-U*	U	Post-U**
Hipermetropía	6/25 (24%)	13/37 (35,1%)	3/8 (37,5%)
Emetropía	19/25 (76%)	16/37 (43,2%)	3/8 (37,5%)
Miopía	0	8/37 (21,6%)	2/8 (25%)

*X2=5,32. p<0,025; **X2=0,017. p>0,5

Tabla 4.
Resultados refractivos

lo que se estudian 70 ojos. Vemos que entre los grupos umbral y post-umbral no existen diferencias significativas mientras que en el grupo pre-umbral el porcentaje de emetropía es significativamente superior.

En cuanto a los trastornos de motilidad (Tabla 5), vemos que las diferencias entre los tres grupos son estadísticamente significativas.

Tabla 5.
Trastornos de la
motilidad ocular

Pre-U	U	Post-U
2/25 (8%)	7/37 (18,9%)	5/8 (62%)

$\chi^2=9,12$; $p<0,01$

Discusión

Decidimos valorar solamente el resultado a corto plazo (anatómico a los 3 meses, funcional al año) porque el 75,8% de los pacientes procedían de otros hospitales; a la gran mayoría se les pudo citar a los tres meses y a muchos de ellos también al año, pero el seguimiento a partir de entonces lo han realizado en general en su hospital de origen.

Excluimos del estudio los casos de ROP en zona I porque su comportamiento es mucho más agresivo que las formas anteriores^{7,8,12}, los resultados cuando se trata en estadio umbral son peores^{2,9,11} y la mayoría de autores han modificado el criterio para indicar el tratamiento en esta forma de la enfermedad, recomendando el tratamiento en fase más precoz^{7,8,13}.

El elevado número de casos tratados en estadio pre-umbral se debe a tres motivos:

- en 4 casos el ojo contralateral era umbral,
- en 27 casos fueron remitidos en este estadio y fueron tratados para evitar un nuevo traslado y también para evitar la posibilidad de que luego fueran remitidos demasiado tarde y
- en 6 casos se trataron porque al alta del paciente presentaba este estadio y no se tenía la certeza de poder mantener los controles hasta el estadio umbral debido a motivos geográficos o sociales

En estadio post-umbral también hay un elevado número de casos, las razones fueron una avería del láser en dos ojos y el resto (14 ojos) nos fueron remitidos en esta fase de la enfermedad, por dificultades en el traslado o por retraso en el diagnóstico.

Pre-umbral & umbral

Cuando se comparan los grupos pre-umbral y umbral observamos que:

- los resultados anatómicos son prácticamente idénticos: ningún ojo presentó un mal resultado y solamente uno en el grupo pre-umbral y dos en el grupo umbral presentaron un resultado regular (ectopia macular).

- los resultados visuales son algo mejores para el grupo pre-umbral (8% de casos regulares versus 13,5% en el grupo umbral) aunque las diferencias no son estadísticamente significativas; en ninguno de los grupos se produjeron resultados visuales malos.
- los resultados refractivos son significativamente mejores para el grupo pre-umbral: en ningún caso había miopía y el 76% eran emétopes, mientras que en el grupo umbral aparece un 21,6% de miopes y solamente el 41,1% son emétopes
- los trastornos de la motilidad se producen con mayor frecuencia en el grupo umbral (18,9%) que en el pre-umbral (8%)

Con estos datos, parece razonable pensar que deberíamos tratar todos los casos en estadio pre-umbral. Sin embargo, existen al menos dos razones en contra de este argumento, una que una tercera parte de los casos pre-umbral regresan sin complicaciones: recibirían tratamiento innecesariamente¹⁴. La otra que, teniendo en cuenta que el estadio pre-umbral aparece una o dos semanas antes del umbral, la menor edad podría suponer un riesgo adicional para la anestesia general en estos niños más inmaduros¹¹.

Umbral & post-umbral

En la comparación entre los grupos umbral y post-umbral podemos observar:

- los resultados anatómicos y visuales son significativamente peores para el grupo post-umbral, que presenta un 43,7% de malos resultados anatómicos y un 50% de malos resultados visuales
- los resultados refractivos son muy similares en los dos grupos, pero hay que tener en cuenta que en el grupo post-umbral no se incluyen los casos con mal resultado anatómico porque la esquiascopia en ojos con desprendimiento macular no es valorable
- los trastornos de la motilidad son mucho más frecuentes en el grupo post-umbral (62%) que en el grupo umbral (18,9%)

La explicación de este elevado índice de malos resultados sería que la fotocoagulación frena la actividad neovascular pero si hay fibrosis, esta continuará su proceso cicatricial provocando tracciones vitreoretinianas (Figura 4).

La problemática: el retraso en el tratamiento

A partir de estos datos podemos confirmar que el retraso en el tratamiento supone claramente un peor índice de resultados. Pero, sobre la pregunta de por qué razón ocurre este retraso las respuestas son variadas aunque las más importantes están relacionadas con dificultades en el traslado a los centros de referencia o retraso en el diagnóstico. El retraso en el traslado del enfermo sucede en las zonas donde los hospitales con Unidad Neonatal capaz de atender a prematuros de muy bajo peso no disponen de láser de diodo para realizar el tratamiento; el traslado del paciente a otro hospital exige una ambulancia medicalizada especialmente preparada para niños prematuros, que en el hospital donde se va a realizar el tratamiento se disponga de incubadora libre, etc.

Sin embargo, la causa más importante de tratamiento tardío es el retraso en el diagnóstico de la enfermedad. Es importante seguir el protocolo internacional para el seguimiento periódico de estos niños desde las 4-6 semanas de vida, ya que es la única forma de detectar el estadio umbral a tiempo. Los problemas diagnósticos nacen de la necesidad de que existan oftalmólogos entrenados para poder realizar la exploración con fiabilidad, circunstancia nada fácil debido a los siguientes hechos:

1. La incidencia de esta grave enfermedad es baja. La incidencia del estadio umbral en nuestro hospital es de 2,7% de los nacimientos de ≤ 32 semanas de edad gestacional¹⁵. En el estudio Cryo-ROP se observó en un 6% de los nacimientos con peso inferior a 1251 g².
2. La dificultad en distinguir los cambios que se producen en el fondo del ojo. Para un oftalmólogo no entrenado en este tipo de exploraciones es muy difícil identificar el estadio 3 plus en su inicio.

Por este motivo se ha desarrollado un sistema de telemedicina que permite optimizar la capacidad diagnóstica y realizar el tratamiento en el momento adecuado. La red de telemedicina basada en la RetCam implantada en Baviera ("The Regensburg Telemedicine Project for Improved Screening for Acute ROP") esta obteniendo unos resultados muy esperanzadores¹⁶; en el Hospital Universitario de Regensburg se realiza la fotocoagulación de los niños procedentes de 7 Unidades Neonatales de otros hospitales de la región. Entre 1992 y 1997 trataron 70 ojos: 44 en estadio umbral, ningún caso de ceguera, y 26 en estadio post-umbral, de los que 21 presentaron mal resultado visual. Desde que se inició el proyecto en el año 2001 se identificaron 24 ojos en estadio um-



Figura 4.
Fibrosis residual tras la fotocoagulación del estadio post-umbral

bral, todos ellos fueron tratados a tiempo y no se ha producido ningún caso de ceguera atribuible a ROP.

Conclusiones

Nuestros resultados no permiten afirmar con rotundidad que el tratamiento en estadio pre-umbral sea mejor que en estadio umbral, pero sí que debemos evitar por todos los medios que se alcance el estadio post-umbral, ya que el pronóstico visual de estos niños es mucho peor. Creemos conveniente indicar el tratamiento en fase pre-umbral cuando no exista la seguridad de poderlo realizar a tiempo en el estadio umbral (especialmente cuando el paciente deba ser trasladado para su tratamiento) o cuando sea considerado de alto riesgo según los criterios que establece el estudio Early Treatment for ROP¹¹.

Agradecimientos

Agradecemos la ayuda en material gráfico por parte de Bloss Group y Massie Research Laboratorios.

Bibliografía

1. The Committee for the Clasification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-4.
2. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Three month Outcome. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.
3. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser Photocoagulation for stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:576-80.

4. NgEJN, 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.
5. Connolly BP, NgEJN, 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.
6. The Laser ROP Study Group. Laser Therapy for Retinopathy of Prematurity (carta). *Arch Ophthalmol* 1994;112:154-6.
7. Tasman W. Threshold Retinopathy of Prematurity Revisited (editorial). *Arch Ophthalmol* 1992;110:623-4.
8. Sternberg P, López PF, Lambert HM, *et al.* Controversies in the Management of Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol* 1992;113:198-202.
9. Noonan CP, Clark DI. Trends in the management of Retinopathy of Prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996;80:278-81.
10. González I, Ferrer C, Pueyo M, *et al.* Diode Laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:55-8.
11. 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.
12. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, *et al.* Prognostic factors in the natural course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:230-7.
13. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode Laser Photocoagulation for Prethreshold, Posterior Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol* 1992;114:589-92.
14. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, *et al.* Incidence and early course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-39.
15. Grunauer N, Iriando M, Serra A, *et al.* Retinopatía del Prematuro: casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr* 2003;58:471-7.
16. Eflein H, Lorenz B. The Regensburg Telemedicine Project for Improved Screening for Acute ROP: present status (comunicación). 29th Annual Meeting of European Pediatric Ophthalmological Society. *Regensburg (Alemania)*: Octubre 2003.