

## Retinopatía del Prematuro: Revisión bibliográfica actualizada. Retinopathy of Prematurity: Updated Bibliographic Review.

Catalina Castrillo Hine<sup>1</sup>, Esteban Azúa Morera<sup>2</sup>, Isabel Morelli Martínez<sup>3</sup>, Carlos Javier Elizondo Ramos<sup>4</sup>

1, 2, 3 y 4 Médico general, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

Contacto: catcr95@hotmail.com

### RESUMEN

La retinopatía del prematuro (RDP) es la causa principal de ceguera en pacientes pediátricos. Se trata de una patología multifactorial del desarrollo de los vasos sanguíneos retinales en niños prematuros. Los factores de riesgo se pueden clasificar en tres grupos: factores maternos, infantiles y perinatales/prenatales. De los nacidos con bajo peso o muy bajo peso, hasta un 60% desarrollarán algún grado de RDP, de estos, 8% tendrá enfermedad severa y 6% requerirá tratamiento. El diagnóstico se basa en el tamizaje al nacimiento. Actualmente, se recomienda el tamizaje no solo de RDP, sino también de sus factores de riesgo. La RDP debe tener un abordaje multidisciplinario que incluya un tamizaje sistemático, tratamiento individualizado y un seguimiento a largo plazo. Su fisiopatología ocurre en dos etapas. La primera, la fase isquémica, se caracteriza por la interrupción de la progresión del lecho capilar. En la segunda fase, llamada fase proliferativa, se secretan factores vasculogénicos en respuesta a hipoxia neuronal. Pueden ocurrir complicaciones que comprometen el pronóstico visual del paciente, como desprendimiento de retina (DR) y hemorragias retinianas. Su presentación clínica comprende cinco estadios, que abarcan desde la regresión espontánea de las alteraciones encontradas a nivel retiniano, hasta el desprendimiento completo manifestado clínicamente como ceguera.

**Palabras Clave:** Retinopatía del prematuro, oxigenación, factores de riesgo, vascularización.

#### Cómo citar:

Castrillo Hine., C., Azúa Morera., E., Morelli Martínez., I., & Elizondo Ramos., C. J. Abordaje y nuevas propuestas terapéuticas en la retinopatía del prematuro. Revista Ciencia Y Salud, 6(4), Pág. 71-78. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.446>

### ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is the leading cause of blindness in pediatric patients. It is a multifactorial pathology of the development of retinal blood vessels in premature infants. Risk factors can be classified into three groups: maternal, infant, and perinatal/prenatal factors. Of those born with low birth weight or very low birth weight, up to 60% will develop some degree of ROP, of these, 8% will have severe disease and 6% will require treatment. Diagnosis is based on screening at birth. Screening is currently recommended not only for ROP, but also for its risk factors. ROP must have a multidisciplinary approach that includes systematic screening, individualized treatment, and long-term follow-up. Its pathophysiology occurs in two stages. The first, the ischemic phase, is characterized by the interruption of the progression of the capillary bed. In the second phase, called the proliferative phase, vasculogenic factors are secreted in response to neuronal hypoxia. Complications may occur that compromise the patient's visual prognosis, such as retinal detachment

**Recibido:** 09/Feb/2022

**Aceptado:** 04/Jun/2022

**Publicado:** 12/Ago/2022



(RD) and retinal hemorrhages. Its clinical presentation comprises five stages, ranging from spontaneous regression of the alterations found at the retinal level, to complete detachment manifested clinically as blindness.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity oxygenation, risk factors, vascularization.

## **INTRODUCCIÓN:**

La retinopatía del prematuro (RDP) es una enfermedad multifactorial que se da al presentarse una alteración del desarrollo vascular de la retina inmadura exclusiva de los neonatos nacidos prematuros. (1) Su patogénesis depende de dos pilares: la hiperoxia relativa al nacer que frena la vascularización retiniana y la hipoxia resultante que genera un crecimiento excesivo arterial por medio de moduladores de angiogénesis (2).

Sus factores de riesgo principales incluyen prematuridad (bajo peso al nacer, edad gestacional) y el uso de oxigenoterapia. Sin embargo, se asocian también factores maternos, perinatales y prenatales. (3) Esta patología se vincula con trastornos de la visión como errores de refracción, estrabismo, defectos del campo visual y disminución en la sensibilidad del contraste y color (4).

En países desarrollados representa una de las causas más frecuentes de ceguera infantil. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, como los de la región latinoamericana, representa la principal causa de ceguera infantil en menores de 6 años (1).

Debido al avance en las técnicas de rescate neonatal, la incidencia de RDP se encuentra en aumento. La importancia de esto radica en la estrecha ventana terapéutica efectiva de la enfermedad, pues esta puede progresar rápidamente a DR y consecuentemente, a ceguera. Es por esto que un sistema de tamizaje eficaz y un diagnóstico temprano permiten abordar los casos de RDP oportunamente permitiendo un tratamiento dirigido (3,4,5).

## **MÉTODOS**

Esta publicación corresponde a una revisión bibliográfica, la metodología empleada parte de la consulta a diversas bases de datos en línea tales como: Elsevier, PubMed, Clinical Key y Medline, con el objetivo de acceder a fuentes bibliográficas afines al tema en cuestión. Como criterio de selección únicamente se consideró aquella literatura de publicación reciente, comprendida en el intervalo de tiempo del 2018 al 2022.

En congruencia con el tema seleccionado, se da prioridad a artículos originales, de revisión y reportes de caso que enfatizarán en nuevas propuestas terapéuticas de RDP. Tras la revisión sistemática y según los criterios de selección mencionados, se obtuvo una base de datos de 20 publicaciones científicas, tanto en idioma inglés y español, las cuales fueron consultadas para la elaboración de la presente publicación.

## **Epidemiología**

La incidencia de RDP en lactantes con bajo peso al nacer (BPN) y muy bajo peso al nacer (MBPN) es de aproximadamente 60%. Existen regiones como América Latina, Europa del Este e India donde la incidencia reportada en recién nacidos con peso al nacer >1500 gramos y con edad gestacional (EG) >34 semanas es aún mayor, posiblemente debido al monitoreo inadecuado de la administración de oxígeno (1).

En el año 2010, una estadística a nivel mundial indicó que de 14,9 millones de bebés nacidos pretérmino, aproximadamente 184,700 desarrollaron alguna clase de RDP. De estos pacientes, 20,000 asociaron ceguera o alguna discapacidad visual grave, y 12,300 se manifestaron una discapacidad visual leve o moderada. (6)

Esta patología conlleva gran morbilidad y representa la causa principal de ceguera evitable en la población pediátrica, por lo que su prevención y adecuado abordaje debe ser vital (3).

## **Situación en Costa Rica**

En 1981 a nivel nacional se establecieron políticas sobre prevención, tamizaje, diagnóstico temprano, así como tratamiento y manejo de RDP. Estas prácticas no eran frecuentes en comparación con otros países de Latinoamérica. Las medidas crearon impacto; y países como Costa Rica y Cuba destacaron al reportar un tamizaje del 100% de los recién nacidos prematuros (RNP) en comparación con otros países de la región. Esto se ve reflejado en la prevalencia de las secuelas a nivel nacional (7,8).

En el 2020 se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera de Costa Rica, donde se documentó que en el período 2015 - 2019 se tamizaron 3552 RNP con una edad promedio al momento de valoración de 35 +/- 11 días. De la población abordada, 631 pacientes (18%) desarrollaron eventualmente RDP y 103 casos (3%) ameritaron algún tipo de tratamiento (9).

## **Factores de riesgo**

Los factores de riesgos más estudiados para RDP son la prematuridad (en relación con el bajo peso al nacer y la menor EG) y el uso de terapia con oxígeno suplementario (10). Estos se pueden clasificar en tres grupos: factores maternos, infantiles y perinatales/prenatales (6,12).

Los factores maternos incluyen edad avanzada, tabaquismo y medicamentos. La edad avanzada se ha visto asociada con mayor riesgo de RDP en varios estudios clínicos. Por su parte, el tabaquismo se relaciona con bajo peso al nacer y la nicotina con aumento de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en estudios in vitro. El uso de medicamentos antihistamínicos y beta bloqueadores en etapas finales del embarazo se ha asociado con RDP en estudios recientes. De la misma manera, se han asociado padecimientos maternos durante la gestación con el desarrollo de RDP. Estos incluyen trastornos hipertensivos (por aumento de factores antiangiogénicos como sFlt-1 y VEGF) y diabetes mellitus gestacional (DMG). En el caso de la DMG, se plantean mecanismos directos por aumento del VEGF en la retina, consecuencia del estado hiperglicémico, e indirectos, por asociación con el síndrome de dificultad respiratoria (6,11).

Los factores prenatales hacen referencia a las técnicas de reproducción asistida. Estudios in vitro recientes han demostrado cierta asociación entre técnicas de fertilización y el desarrollo de RDP, que a su vez se relaciona con bajo peso al nacer, parto prematuro y embarazo gemelar. Se cree que las mejoras y los avances de los últimos años en el procedimiento y la técnica per se han reducido la prevalencia de RDP en este grupo de pacientes (6,11,12).

Por otra parte, los factores perinatales se refieren a condiciones en torno al nacimiento con impacto directo en desarrollo de RDP. El parto hospitalario mostró en diversos estudios una menor tasa de RDP comparado con niños nacidos en ambientes extrahospitalarios. Asimismo, la vía de parto ha presentado resultados mixtos, donde se reporta mayor riesgo entre los partos vía vaginal y las cesáreas (6,11,13).

Condiciones como la ruptura prematura de membranas también han mostrado resultados mixtos, algunos estudios indican que una ruptura >18 horas aumenta el riesgo de RDP estadio 1, mientras que otros indican que la ruptura podría proponerse como factor protector para RDP estadio  $\geq 3$  (6,11,13). Además, se han estudiado estados de inflamación intrauterina y su efecto en el desarrollo de RDP, tales como corioamnionitis, displasia broncopulmonar (DBP) y parálisis cerebral. Múltiples estudios sugieren la asociación entre corioamnionitis y RDP, inclusive se reportó una relación con casos más graves y peor pronóstico (14).

Se han documentado mayores casos de RDP en pacientes con factores infantiles (o individuales) como raza caucásica y asiática; que sugieren algún tipo de predisposición genética y el género masculino. Este último

presenta resultados variados, algunos estudios plantean que se relaciona con niveles elevados de citoquinas maternas. El APGAR bajo como indicador general de salud neonatal puede correlacionarse con mayor tasa de RDP (6,13). Sin embargo, se deben reconocer las limitaciones del mismo, ya que no predice pronóstico neurológico ni permite establecer un diagnóstico de asfixia por sí solo. Las gestaciones múltiples se asocian con un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y morbilidad perinatal, con mayor riesgo de desarrollar RDP (6,11).

El uso de oxígeno suplementario se destaca como un factor de riesgo común. La ventilación mecánica prolongada (>7 días) se asocia con mayor riesgo de RDP. (13) Otras condiciones como anemia, uso de factor surfactante, episodios de apnea (y su profilaxis en prematuros con derivados de cafeína, transfusiones y uso de eritropoyetina), trombocitopenia, persistencia de ductus arterioso, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, infecciones, la ganancia de peso (y su relación con IGF-1) y el estado nutricional se consideran en estrecha relación con el desarrollo de esta patología y se encuentran en investigación en la actualidad. (6,11)

## **Patogénesis e historia de la enfermedad**

La RDP fue descrita por primera vez en 1942 por T. L. Terry como fibrodisplasia rentrolenticular, esto al observar una membrana blancogrisacéa detrás del lente que posteriormente concluyó correspondía al desprendimiento de la retina. En aquel momento, los nacimientos pretérmino ocurrían a mayor edad y peso gestacional que en la actualidad; según la sobrevivencia neonatal que permitían los avances médicos tecnológicos del momento. Por lo tanto, lo que se pudo concluir correspondía a observaciones en modelos animales extrapolables a recién nacidos; donde se estableció por primera vez el papel protagónico del oxígeno a altas concentraciones como la principal noxa de los capilares retinianos, y el sucesivo proceso fisiopatológico que será detallado a continuación (15).

Según lo antes descrito, uno de los factores patógenicos más estudiados corresponde al oxígeno; en diversos estudios se ha determinado que tanto la oxigenoterapia como el aire ambiental pueden conducir a hiperoxia en comparación con el ambiente intrauterino, en donde la presión de oxígeno es menor a 50 mmHg. Las altas concentraciones de oxígeno dañan los capilares de la retina debido a su fragilidad, con la consecuente obliteración de estos. Por lo tanto, la fisiopatogenia de RDP se divide en dos fases: la primera fase, dada por oclusión vascular que causa el oxígeno al suprimir el VEGF, que impide la neoformación y ocasiona regresión de los vasos existentes; y la segunda fase, donde la obliteración mencionada conduce a hipoxia, la cual de forma tardía estimula la proliferación de vasos mediante VEGF; característica de RDP en presentaciones severas (16).

Otro factor involucrado en la génesis de esta patología es la acidosis metabólica, la cual a nivel experimental ha mostrado una neovascularización semejante a la observada en RDP; sin embargo, aún no es completamente clara la asociación (17). Además de estos factores ambientales, las mutaciones involucradas con los factores de señalización Wnt (Frizzled-4, Tetraspanin-12, Norrin) podrían tener un papel protagónico, ya que los mismos cumplen un rol en la génesis vascular de la retina; y su disrupción se ha vinculado con trastornos vasculares retinianos (18).

## **Presentación clínica.**

Comprende cinco estadios según la clasificación de la Academia Americana de Oftalmología; correspondiendo los tres primeros a la presentación aguda. Inicialmente, se aprecia una línea de demarcación entre la conjunción de la retina vascular y avascular (I); la cual puede tornarse cresta (II) y asociar neovascularización extraretiniana hasta el vítreo (III). En los casos más severos se presenta DR, ya sea parcial que respete o involucre la fóvea (IV a y b, respectivamente), o completo (V) (19). Además, se puede clasificar según localización en zona I, cuando rodee de forma simétrica el nervio óptico hasta 2 veces la distancia del nervio y la fóvea; zona II, al extenderse de la I hasta la ora serrata en el lado nasal y ecuador del lado temporal; o III, al ser un área en media luna más anterior que la zona II (1).

Por lo tanto, la presentación clínica varía desde la regresión espontánea de las alteraciones encontradas a nivel retiniano, hasta el DR completo que se muestra clínicamente como ceguera (19).

Con el fin de facilitar las decisiones terapéuticas, la retinopatía se clasifica también según la evolución del cuadro clínico en retinopatía umbral y preumbral. La retinopatía umbral presenta un riesgo del 50% de DR. La pre-umbral, a su vez, se clasifica en tipo 1 y tipo 2, esto según la zona retiniana en la que se presenta y la asociación o no con enfermedad plus, la cual se define como dilatación y tortuosidad de los vasos posteriores de la retina (1).

## **Diagnóstico.**

Se basa fundamentalmente en el tamizaje de los RNP para determinar la presencia de RDP. La Asociación Americana de Pediatría y la Academia Americana de Oftalmología recomiendan que se realice en todos los recién nacidos vivos menores de 30 semanas o con peso menor a 1500g al nacer; o en aquellos mayores de 30 semanas o con peso al nacer entre los 1500-2000g y con complicaciones perinatales asociadas; sin embargo, las indicaciones específicas de tamizaje varían de país en país (18,20).

El diagnóstico lo hará un oftalmólogo calificado, el cual realizará valoración del fondo de ojo por oftalmoscopia indirecta, tras la previa dilatación pupilar para una adecuada apreciación del mismo, y el cual dictaminará o no la presencia de esta enfermedad según las presentaciones clínicas ya mencionadas. (21)

## **Manejo.**

El uso de la crioterapia fue el primer tratamiento con el cual se obtuvo un resultado favorable con relación a la RDP (22). Este consiste en una ablación de la retina con temperaturas congelantes que causa cicatrización a nivel de la retina avascular que a su vez previene la inflamación y el desprendimiento (1). Se demostró que el tratamiento con crioterapia redujo en un 50% los resultados desfavorables de la RDP con respecto a ojos que no fueron tratados del todo (22).

Otro tratamiento utilizado para la RDP es la fotocoagulación láser, cuya efectividad es incuestionable ya que se ha demostrado que detiene la progresión de la enfermedad en un 90% de los casos, adicionalmente se ha demostrado que un 10% de los pacientes requieren una reintervención, este porcentaje puede variar dependiendo de la habilidad y experiencia del oftalmólogo encargado del procedimiento (1).

Uno de los tratamientos más nuevos es el uso intravítreo de anti-VEGF tales como bevacizumab, ranibizumab y pegaptanib (23). En cuanto a cómo actúan, se sabe que durante la fase vasoproliferativa de la enfermedad, hay un incremento de los niveles de VEGF de la retina que conlleva a una estimulación para una eventual proliferación de nuevos vasos sanguíneos. Medicamentos como el bevacizumab, siendo un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, evita la proliferación de nuevos vasos sanguíneos, específicamente lo hace bloqueando el acople de VEGF a los receptores endoteliales. Este medicamento se aplica por medio de inyecciones a nivel intravítreo (1) y se puede utilizar en conjunto con fotocoagulación láser, que ha demostrado mejores resultados (23).

En estudios recientes se ha tratado de estudiar el efecto de beta bloqueadores como el propranolol oftálmico para la prevención y progresión de la RDP, sin embargo, aún no se han finalizado estudios con resultados concluyentes que apoyen su uso (1).

Actualmente la fotocoagulación láser y el tratamiento con anti-VEGF son los dos manejos más utilizados y aceptados a nivel mundial (22).

## **Complicaciones.**

A pesar de que los manejos mencionados anteriormente disminuían drásticamente la probabilidad de ceguera infantil, los mismos no estaban exentos de complicaciones, razón que ha impulsado a través de los años la exploración de nuevos tratamientos contra la RDP (19), por ejemplo, se observó que la fotocoagulación láser presentaba menos inflamación, menos dolor, así como menos efectos a nivel sistémico, y en general mejores resultados que la crioterapia, lo que hizo que este tratamiento se utilizara por encima de este último (1). Sin embargo, la fotocoagulación láser se acompaña de posibles complicaciones tales como, la disminución permanente del campo visual, así como un aumento en la incidencia de miopía, ambliopía y catarata (19). Por otro lado, la fotocoagulación láser se tiene que realizar bajo anestesia general, que siempre conlleva un riesgo, siendo un procedimiento que se puede prolongar hasta por más de 2 horas.

En cuanto a las complicaciones posteriores a tratamiento con anti-VEGF, si bien se observó la incidencia de patologías como miopía, anisometropía y estrabismo, esta es mucho menor que cuando se utiliza fotocoagulación láser. Adicionalmente, el tratamiento con anti-VEGF puede producir complicaciones como recurrencia de retinopatía proliferativa, hemorragia vítrea, endoftalmitis, desprendimiento de retina y catarata, sin embargo, su incidencia es muy baja (1). Al ser un tratamiento relativamente nuevo, aún existen dudas acerca de sus posibles efectos y complicaciones a largo plazo tanto a nivel oftálmico, como a nivel sistémico (20).

## **Pronóstico y seguimiento**

En cuanto al seguimiento inmediato, este va a variar dependiendo del tratamiento utilizado. Si un paciente fue tratado con fotocoagulación láser, se recomienda un seguimiento a los 3-7 días donde se deberá analizar si se requiere de una reintervención de las áreas donde el tratamiento no fue efectivo. Si el paciente fue tratado con anti-VEGF, se recomienda un seguimiento de 2 veces por semana durante las primeras semanas. El seguimiento en los meses y años posteriores es muy variable y el seguimiento de control se va distanciando cada vez más conforme pasan los años, sin embargo, se ha establecido que los seguimientos se deben realizar hasta que la retina esté completamente vascularizada (1).

A pesar de todos los avances, la RDP es una de las causas de ceguera infantil más importantes, causando miles de casos de ceguera por año a nivel mundial (19), se ha identificado que el pronóstico y por ende, la cantidad de casos de ceguera infantil causados por RDP, varía dependiendo del nivel de cuidado neonatal al cual el paciente estuvo expuesto y la disponibilidad para un adecuado tamizaje y tratamiento (5). Múltiples estudios demuestran que los tratamientos han sido efectivos, mejorando así el pronóstico (19), otros estudios mostraron un mejor resultado de algunos tratamientos. Un seguimiento a 10 personas mostró que los pacientes tratados con fotocoagulación láser presentaban mejor agudeza visual y menos patologías refractarias como miopía y astigmatismo, en comparación con los pacientes tratados con crioterapia (1). Con los nuevos tratamientos se ha mejorado el pronóstico visual, razón por la cual se ha adoptado el uso de anti-VEGF, ya que evitan de manera más efectiva la progresión de la enfermedad a un estadio IV o V e inclusive alargan el tiempo necesario para una eventual recurrencia de la enfermedad, y que esta tenga que volver a ser tratada, y disminuyen de manera importante la probabilidad de una intervención quirúrgica, mejorando así drásticamente el pronóstico de la RDP (19).

## **CONCLUSIONES**

Dado que es una patología con alta incidencia, tanto el tamizaje como la identificación de factores de riesgo de tipo maternos, infantiles y neonatales son de suma importancia. Adicionalmente, debido a sus posibles complicaciones ya sea en el corto como largo plazo, es importante definir un manejo que maximice la calidad de vida del paciente, minimizando estas posibles complicaciones así como las reintervenciones.

De la misma manera, a pesar de que el 10% de los pacientes requiere re intervención, la fotocoagulación láser ha demostrado ser uno de los tratamientos más efectivos, disminuyendo el número de complicaciones; y parece detener la progresión de la enfermedad hasta en 90% de los pacientes tratados con ella. Finalmente, se han desarrollado medicamentos recientemente que ayudan a disminuir la fase de vasoproliferación; sin embargo, la elección del tratamiento debe ser individualizada y basada en los métodos disponibles de cada centro médico. Por ende, la terapia de uso combinado de medicamentos junto con fotocoagulación láser podría ser la que logre mayor beneficio.

### **Declaración Conflicto de Interés.**

La presente investigación no posee ningún conflicto de interés por declarar.

### **Declaración de Financiamiento.**

La presente investigación no ha recibido financiamiento de ninguna entidad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bancalari A, Schade R. Update in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *American Journal of Perinatology*. 2020;39(01):022-030.
2. Dammann O, Rivera J, Chemtob S. The prenatal phase of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*. 2021;110(9):2521-2528.
3. AlajbegovicHalimic J, Zvizdic D, AlimanovicHalilovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Medical Archives*. 2015;69(6):409.
4. Bao Y, Ming W, Mou Z, Kong Q, Li A, Yuan T et al. Current Application of Digital Diagnosing Systems for Retinopathy of Prematurity. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2021;200:105871.
5. Leng Y, Huang W, Ren G, Cai C, Tan Q, Liang Y et al. The treatment and risk factors of retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. *BMC Ophthalmology*. 2018;18(1).
6. Kim S, Port A, Swan R, Campbell J, Chan R, Chiang M. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(5):618-637.
7. Bejarano FC, Cortés Morales EI, Duarte Núñez D, Quesada Campos JV. Retinopatía del prematuro. *Rev.méd.sinerg. [Internet]*. 1 de marzo de 2019 [citado 26 de enero de 2022];4(3):38-49.
8. Arnesen L, Durán P, Silva J, Brumana L. A multi-country, cross-sectional observational study of retinopathy of prematurity in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(6):322-29. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28539>
9. Morales-Aguilar DE, Argüello-Cruz L, Bogarín R. Caracterización de la población de pacientes con retinopatía del prematuro que fueron tratados con láser de fotocoagulación en el Hospital Nacional de Niños en el periodo enero 2015 a diciembre 2019. Tesis de Graduación del Posgrado de Pediatría. Universidad de Costa Rica, 2020.
10. Khorshidifar M. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity and utility of the national screening criteria in a tertiary center in Iran. *International Journal of Ophthalmology*. 2019;12(8):1330-1336.

11. Chang J. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLOS ONE*. 2019;14(7):e0219934.
12. Hartnett M. Retinopathy of Prematurity: Evolving Treatment With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;218:208-213.
13. Darlow B, Gilbert C. Retinopathy of prematurity – A world update. *Seminars in Perinatology*. 2019;43(6):315-316.
14. Chaves-Samaniego M, Chaves-Samaniego M, Muñoz Hoyos A, García Serrano J. Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro. *Anales de Pediatría*. 2021;95(2):78-85.
15. Kumawat D, Sachan A, Shah P, Chawla R, Chandra P. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a review on current understanding. *Eye*. 2021;35(4):1140-1158.
16. Dogra M, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018;84(12):930-936.
17. Fierson W, American Academy of Pediatrics. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6).
18. Bashinsky A. Retinopathy of Prematurity. *North Carolina Medical Journal*. 2018;78(2):124-128.
19. Berrocal A, Fan K, Al-Khersan H, Negron C, Murray T. Retinopathy of Prematurity: Advances in the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity Using a Single Center Approach. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;233:189-215.
20. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD009734