



ORIGINAL

¿Es la persistencia de ductus arterioso un factor de riesgo para la retinopatía del prematuro?

I. González Viejo^{a,*}, C. Ferrer Novella^a, V. Pueyo Royo^a, E. García Martín^a, S. Rite Gracia^b, V. Caballero Pérez^b, B. Romera Santa Bárbara^b e D. Royo Pérez^b

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 10 de diciembre de 2009; aceptado el 4 de agosto de 2010

PALABRAS CLAVE

Persistencia ductus arterioso;
Retinopatía del prematuro;
Ecocardiograma

KEYWORDS

Patent ductus arteriosus

Resumen

Introducción: Evaluar si la presencia de persistencia de ductus arterioso (PDA) aumenta la proporción de retinopathy of prematurity (ROP, «retinopatía del prematuro») o su gravedad.

Pacientes y método: Se incluyó en el estudio una cohorte consecutiva de prematuros diagnosticados de PDA por ecocardiograma nacidos en el Hospital Universitario Miguel Servet desde enero de 2006 hasta mayo de 2009. Comparamos la proporción y gravedad de ROP en este grupo en comparación con un grupo control sin PDA aleatoriamente elegido.

Resultados: Estudiamos un total de 131 prematuros: 79 con PDA y 52 sin PDA. Encontramos relación estadísticamente significativa entre la presencia de PDA y la proporción de ROP ($p=0,03$) ($OR=2,41$; 95% CI 1,08–5,38), sin que existieran diferencias significativas en la edad gestacional (EG) entre los grupos. Sin embargo, al usar un modelo de regresión múltiple ajustado a la EG, hay una relación significativa entre ROP y EG ($\beta=-0,322$; $p=0,003$), pero no existe relación estadísticamente significativa entre ROP y PDA ($p=0,073$ para proporción de ROP y $p=0,20$ para estadio de ROP).

Conclusiones: La presencia de PDA no aumenta el riesgo de desarrollar ROP ni su gravedad, una vez que se considera el efecto de la EG en la presencia de PDA.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?

Abstract

Objective: To evaluate whether the presence of patent ductus arteriosus (PDA) increases the rate of retinopathy of prematurity (ROP) or its severity.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igonzalezv@salud.aragon.es (I. González Viejo).

Retinopathy of prematurity; Ecocardiogram

Patients and method A consecutive cohort of premature infants diagnosed with PDA by echocardiography born in the Miguel Servet University Hospital from January 2006 to May 2009 was included in the study. We compared the rate and severity of ROP in this group of patients with a control group of randomly-chosen premature infants with a normal echocardiography.

Results: We evaluate a total of 131 premature infants (79 with PDA and 52 without PDA). We found a statistically significant association between the presence of PDA and the rate of ROP ($p=0.03$) (OR=2.41; 95% CI 1.08–5.38). However, using a multiple regression model adjusted for the gestational age (GA), a significant reverse association was found between ROP and GA ($\beta=-0.322$; $p=0.003$), but there was no statistically significant correlation between ROP and PDA ($p=0.073$ for rate of ROP and a $p=0.20$ for stage of ROP).

Conclusions: The presence of PDA does not increase the risk of developing ROP or its severity, once considered the effect of gestational age in PDA.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La persistencia de ductus arterioso (PDA) es una patología frecuente en los prematuros. La incidencia calculada de PDA sintomática varía del 55 al 70% de los recién nacidos con extremado bajo peso al nacimiento (EBPN) (peso al nacimiento $<1.000\text{ g}$)¹⁻³. La PDA se ha relacionado con un aumento de la morbimortalidad de los prematuros en general y de los recién nacidos con EBPN en particular⁴. Se ha relacionado así con el desarrollo y la evolución de la retinopathy of prematurity (ROP, «retinopatía del prematuro»)⁵⁻⁷, fundamentalmente asociado a los cambios hemodinámicos que produce la PDA y su efecto en una vasculopatía isquémica retiniana como es la ROP^{8,9}. Sin embargo, no está claro si esta relación es por la alteración hemodinámica que produce el shunt izquierda-derecha, por su tratamiento (la indometacina tiene un efecto directo en la disminución del flujo cerebral pudiendo favorecer la isquemia⁹) o si en realidad todo se relaciona con la propia inmadurez del paciente.

En nuestra práctica clínica hemos apreciado una posible relación en nuestros pacientes entre la PDA y el desarrollo de ROP, por lo que hemos realizado un estudio retrospectivo para poder confirmar esta sospecha clínica.

Pacientes y métodos

Pacientes. Se incluyó un total de 131 recién nacidos pretérmino (RNPT) en el Hospital Universitario Miguel Servet entre el 1 de enero de 2006 y el 1 de mayo del 2009 y que fueron sometidos al cribado de ROP, siguiendo los criterios de inclusión protocolizados en nuestro hospital y que se basan en las recomendaciones de las Academias Americanas de Pediatría y Oftalmología¹⁰⁻¹² y que son: RNPT con ≤ 31 semanas de edad gestacional (EG) y/o $\leq 1.500\text{ g}$ de peso y/o aquellos RNPT con suplemento significativo de oxígeno independientemente de la EG y el peso al nacimiento. Se excluyeron los niños nacidos con malformaciones congénitas mayores diagnosticadas por estudio prenatal y aquellos con elementos dismórficos en el examen físico realizado al nacer.

La muestra obtenida se dividió en dos cohortes. La cohorte 1 estaba constituida por 79 prematuros consecutivos (35 varones y 44 hembras) con un diagnóstico de PDA confirmado mediante ecocardiografía nacidos entre el 1 de enero de 2006 y el 1 de mayo del 2009. La cohorte 2 estaba formada por 52 prematuros (28 varones y 24 hembras) con ecografía normal y que fueron seleccionados de forma randomizada entre los prematuros nacidos en las mismas fechas. En todos ellos se estudiaron diferentes variables pediátricas y oftalmológicas.

Variables pediátricas. Se registraron parámetros cualitativos y cuantitativos. Los primeros incluyeron el sexo del recién nacido, si el parto fue simple o múltiple, si la concepción fue natural o asistida mediante fecundación in vitro (FIV), si la terminación del parto fue natural (vía vaginal) o asistida (con ayuda de fórceps o por cesárea), si necesitó reanimación cardiopulmonar (RCP) al nacer, adrenalina y/o intubación, si necesitó oxígeno y/o ventilación en el día 28 desde el nacimiento y en la semana 36 de EG, si la madre fue tratada con corticoides, si recibió surfactante pulmonar y si desarrolló sepsis o enfermedad de membrana hialina.

Las variables cuantitativas fueron la EG (en semanas), el peso al nacer (PN) (en gramos), el perímetro cefálico (en cm), la talla al nacer (en cm), la puntuación del test de Apgar en los minutos 1 y 5 de vida, la edad de la madre, el máximo exceso de base en las primeras 12 h de vida, la fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) máxima y mínima registrada, la puntuación de la escala de gravedad Clinical Risk Index of Babies (CRIB, «índice clínico de riesgo en niños»), los días que requirió ingreso en la UCI y/o en el hospital y el peso a los 28 días de nacer y a la semana 36 de EG.

Variables oftalmológicas: se realizó una exploración del fondo de ojo a todos los sujetos bajo midriasis farmacológica con colirios de fenilefrina al 1% y ciclopentolato al 0,5% y se empleó el oftalmoscopio binocular indirecto. El primer examen oftalmológico se realizó entre la 4.^a y la 6.^a semana de vida, nunca antes de la 31 semana de edad posconcepcional, con revisiones cada 1–2 semanas hasta la vascularización retiniana completa. Cada ojo fue calificado con el grado máximo de retinopatía detectado según la Clasificación Internacional de la ROP (ICROP)¹³.

El tratamiento con láser diodo se indicó en los pacientes con ROP preumbral tipo 1, ROP umbral o ROP posterior agresiva (AP-ROP) siguiendo las indicaciones del estudio multicéntrico para la crioterapia en la ROP y del estudio multicéntrico para el tratamiento precoz de la ROP^{14,15}. En todos los casos con necesidad de tratamiento se obtuvo un consentimiento informado de los padres o tutores.

Análisis estadístico. Todas las variables mencionadas fueron registradas en una base de datos elaborada con el programa FileMaker Pro 5.0. El análisis estadístico fue llevado a cabo con el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.). De modo previo al análisis de los datos se comprobó el ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y se observó que la mayoría de ellas no tenían una distribución normal, por lo que se emplearon test estadísticos no paramétricos para el análisis de los datos.

La estadística descriptiva de las variables cuantitativas se realizó mediante medidas de centralización (media) y de dispersión (desviación estándar). Para el análisis de comparación de las medias entre los dos grupos se utilizó el test de U de Mann Whitney. Se emplearon los valores absolutos y porcentuales en la estadística descriptiva de las variables cualitativas y se realizó un análisis estadístico univariante mediante el test no paramétrico de Chi cuadrado.

Las variables que resultaron relacionadas significativamente con la aparición de ROP se incluyeron en un modelo de regresión logística para identificar la influencia aislada de cada una de las variables sobre la aparición de ROP, independientemente del efecto de las demás, y para ajustar el efecto de confusión de alguna de ellas. Se construyó un modelo de análisis multivariante en el que se incluyeron las variables de EG, peso al nacer y presencia de PDA. Este modelo se realizó con las técnicas de introducción hacia delante y hacia atrás para identificar las variables significativamente relacionadas con el riesgo de desarrollar ROP. Se calculó la razón de ventaja (odds ratio; OR) con su correspondiente intervalo de confianza (para el 95%).

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Resultados

La muestra del estudio estaba compuesta por 131 prematuros con EG inferior o igual a 31 semanas, de los cuales el 48,1% eran varones (63) y 51,9% eran mujeres (68). De los 131 RNPT, 38 procedían de gestaciones múltiple (29%). Nacieron por vía vaginal (parto eutócico) 57 niños (43,5%), mientras que 74 (54,9%) nacieron mediante cesárea y 2 (1,5%) requirieron fórceps. En el primer mes de vida fallecieron 13 sujetos (9,9%).

La EG media de la muestra fue de $27,24 \pm 1,84$ semanas con rango de 23–31 semanas. El peso al nacer medio de la muestra fue de $957,23 \pm 228,21$ gramos con rango de 460–1.460 gramos.

La incidencia global de ROP fue del 32,1% (42 sujetos), siendo de grado preumbral en el 13% (17 prematuros), umbral en el 8,4% (11 niños) y ROP posteriores en el 10,7% (14 prematuros).

La cohorte 1, formada por 79 prematuros con PDA demostrada en la ecocardiografía, tenía una EG media de

$27,06 \pm 1,77$ semanas (rango: 23–31 semanas) y un peso al nacer medio de $947,82 \pm 230,03$ gramos (rango: 460–1.460 gramos); mientras que la cohorte 2 (52 prematuros sin PDA en la ecocardiografía) presentaba una EG media de $27,52 \pm 1,91$ semanas (rango: 24–30 semanas) y un peso al nacer medio de $971,52 \pm 226,91$ gramos (rango: 550–1.400 gramos). Al comparar estas dos variables cuantitativas entre las dos cohortes mediante el test no paramétrico de la U de Mann Whitney, observamos que no existían diferencias significativas entre los grupos ($p=0,506$ para la EG y $p=0,075$ para el peso al nacer), como queda recogido en la [tabla 1](#). La proporción varón:mujer era próxima a 1:1 en ambos grupos y no mostraba diferencias significativas ($p=0,287$).

Se detectó ROP en 31 de los 79 sujetos que tenían PDA (39,2%) y en 11 de los 55 sujetos que no tenían PDA (21,2%), y esta diferencia fue significativa (test de Chi cuadrado, $p=0,036$). El estadio de ROP más frecuente en el grupo con PDA fue el preumbral (41,9%), mientras que en el grupo sin PDA predominaron las formas más severas (45,5% fueron ROP posteriores).

Todas las variables del estudio fueron comparadas entre los dos grupos ([tablas 2 y 3](#)). El grupo de prematuros con PDA requirió reanimación avanzada al nacimiento con mayor frecuencia que el grupo sin PDA (88,6 vs 69,2%, $p=0,011$, y 84,8 vs 66,7%, $p=0,019$; respectivamente) y presentaron una mayor incidencia de sepsis en el primer mes (62,0 vs 42,3%, $p=0,032$); sin embargo, fue mayor el número de prematuros sin PDA que necesitaba oxígeno en el día 28 de vida (23,9 vs 56,5%, $p=0,001$).

La mayoría de las variables cuantitativas estudiadas indicaban mayor gravedad en el grupo de prematuros con PDA, encontrándose diferencias significativas en relación a la fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) máxima y mínima ($p=0,009$ y $p=0,010$ respectivamente), al índice de gravedad CRIB ($p=0,030$), a los días que el prematuro requirió ingreso hospitalario y en la UCI ($p=0,036$ y $p=0,003$ respectivamente), y al máximo exceso de base en las primeras 12 h ($p=0,015$).

Aunque el análisis univariante que correlaciona ROP y PDA mostró una asociación significativa con una razón de ventaja (odds ratio) de 2,407 (IC 95%:1,077–5,380), al realizar un análisis multivariante considerando la EG y el peso al nacimiento como potenciales variables de confusión o modificadoras del efecto de la relación entre PDA y ROP, se observó que la EG es la única variable predictora del modelo.

Discusión

La fotocoagulación con láser diodo en la ROP preumbral de riesgo ha mejorado el pronóstico de la enfermedad¹⁵, con una disminución significativa de evoluciones desfavorables entendidas como: desprendimiento de retina parcial, desprendimiento de retina total o pliegue falciforme con afectación macular. Sin embargo, se ha visto que existen hasta un 9,1% de evoluciones anatómicas desfavorables a los 2 años, a pesar de haber realizado tratamiento precoz¹⁶, sin que se conozca bien cual es la causa que lleva a que el tratamiento sea eficaz en unos casos y en otros no. Por ello, es muy importante conocer los posibles factores de riesgo

Tabla 1 Edad gestacional y peso al nacimiento en los dos grupos de estudio con y sin persistencia de ductus arterioso

	Edad gestacional (semanas)				Peso al nacer (gramos)			
	Media	DE	Rango	P	Media	DE	Rango	P
Con PDA	27,06	1,77	23–31	0,506	947,82	230,03	460–1.460	0,075
Sin PDA	27,52	1,91	24–30		971,52	226,91	550–1.400	

DE: desviación estándar; PDA: persistencia ductus arterioso.

Tabla 2 Variables cualitativas registradas en los dos grupos de estudio con y sin persistencia de ductus arterioso. Las variables que presentaron diferencias significativas tienen el valor de p resaltado en negrita ($p < 0,05$; test de chi cuadrado)

	Prematuros con PDA (n=79)		Prematuros sin PDA (n=52)		Signif.
	Incidencia	Porcentaje	Incidencia	Porcentaje	
Presencia de ROP	31	39,2	11	21,2	0,036
Asimetría de ROP	7	22,6	3	27,6	0,524
Tto. con láser ROP	30	96,8	11	100	0,738
Buena respuesta al láser	30	96,8	10	90,9	0,460
Parto múltiple	26	32,9	12	23,1	0,245
Cesárea	43	54,4	29	55,8	0,512
Reanimación al nacer	70	88,6	36	69,2	0,011
Adrenalina al nacer	11	14,1	10	20,4	0,462
Intubación al nacer	67	84,8	34	66,7	0,019
FIV	15	19,0	6	11,5	0,333
Exitus	8	10,1	5	9,6	0,586
Corticoides a madre	56	70,9	32	61,5	0,069
Necesitó oxígeno en día 28 de vida	17	23,9	26	56,5	0,001
Necesitó ventilación en día 28 de vida	50	70,4	38	82,6	0,188
Necesitó oxígeno en semana 36 de edad gestacional	44	65,7	32	80,0	0,129
Recibió surfactante	38	48,1	26	50,0	0,860
Desarrolló una sepsis	49	62,0	22	42,3	0,032

FIV: fecundación in vitro; PDA: persistencia ductus arterioso; ROP: retinopatía del prematuro (retinopathy of prematurity); Tto.: tratamiento.

Tabla 3 Variables cuantitativas registradas en los dos grupos del estudio con y sin persistencia de ductus arterioso. Las variables que mostraron diferencias significativas tienen el valor de p resaltado en negrita ($p < 0,05$; test de U de Mann-Whitney)

	Prematuros con PDA (n=79)		Prematuros sin PDA (n=52)		Signif.
	Media	DE	Media	DE	
Talla al nacer	36,161	3,2977	36,343	2,8647	0,455
Perímetro cefálico al nacer	25,017	2,1063	25,053	1,9004	0,841
Apgar al minuto 1 de vida	5,48	2,762	6,14	2,668	0,187
Apgar al minuto 5 de vida	7,74	2,160	8,12	1,966	0,313
Edad de la madre	31,12	6,052	31,50	6,412	0,361
Presión de oxígeno mínima	28,72	13,943	25,65	9,364	0,009
Presión de oxígeno máxima	56,51	23,521	46,86	23,108	0,010
Índice de gravedad crib	4,4030	2,99018	3,6735	3,59043	0,030
Días ingresado en el hospital	73,44	37,273	63,35	36,767	0,036
Días ingresado en la UCI	51,28	31,435	40,02	37,51	0,003
Peso en el día 28 de vida	1.240,87	316,839	1.290,20	315,348	0,266
Peso en la semana 36 de edad gestacional	1.855,58	362,606	1.874,00	377,542	0,579
Peor exceso de base en las primeras 12 h	-3,9896	3,53220	-2,4673	3,30980	0,015

DE: desviación estándar; PDA: persistencia de ductus arterioso.

sistémicos que pueden asociarse al desarrollo o evolución de la ROP para poder mejorar el pronóstico de la misma.

Como la ROP es una vasculopatía isquémica retiniana puede verse afectada tanto en su presentación como en su desarrollo por patologías vasculares sistémicas como la PDA. El aumento de oxigenación posnatal que tiene un papel muy importante en la constricción inicial del ductus y que llevará a la cascada de eventos que conducirán al cierre definitivo del mismo, es perjudicial para la ROP. La disminución de los niveles de saturación de O₂ se relaciona con una disminución en la incidencia de ROP tal y como se ha demostrado¹⁷. La tendencia actual es a disminuir el rango de saturación de oxígeno, lo que podría aumentar la incidencia de PDA, por lo que si existiera una relación entre PDA y ROP, podría aumentarse la incidencia de ROP. Sin embargo, hay autores que han publicado que la tendencia a disminuir los niveles de saturación de O₂ para minimizar los periodos de hiperoxia y controlar así el desarrollo de ROP, si que aumentan la incidencia de PDA precoz, pero la proporción final de cierre de ductus, la respuesta al tratamiento con indometacina y la necesidad de tratamiento quirúrgico no se ve afectado¹.

En el análisis inicial en nuestro estudio, no existiendo diferencias significativas en la EG o el PN entre los grupos con y sin PDA, hemos encontrado una incidencia de ROP significativamente mayor en el grupo con PDA que en el grupo sin PDA. En el grupo con PDA eran además más frecuentes las formas preumbrales de ROP, a diferencia del grupo sin PDA, donde habría una menor incidencia de ROP, pero mayor incidencia de formas graves. El grupo con PDA presentaba además una incidencia significativamente mayor de parámetros de gravedad como: sepsis, reanimación avanzada al nacimiento, índice de gravedad CRIB, días de ingreso en UCI y presiones arteriales mínima y máxima. Parece así que los prematuros con PDA son pacientes de mayor riesgo. Sin embargo, al realizar un análisis multivariante, considerando la EG y el PN como potenciales variables de confusión, se vio que la EG era la variable predictora del modelo y que hay una colinealidad entre la PDA y la EG, y es en realidad la EG la que está marcando el riesgo. Por ello, la relación estadísticamente significativa entre ductus y ROP puede deberse a las diferencias en la EG, que influye a su vez en la presencia de PDA. Esta discrepancia en los resultados entre el estudio univariante y el multivariante podría deberse a un tamaño muestral pequeño. Sin embargo, ya otros autores han encontrado estos datos. Chorne et al⁶ en un análisis inicial encuentran relación entre la PDA y el desarrollo de ROP, pero una vez que el análisis se realiza ajustado a la EG, no encuentran dicha relación. Valcamonic et al¹⁸ al estudiar factores de riesgo asociados a la morbilidad a medio y largo plazo en los niños con EBPN encuentran que aunque un EBPN es un factor de riesgo importante de mortalidad perinatal y morbilidad neonatal, la variable más significativa para la evolución a medio y largo plazo es la EG. Por ello, y a tenor de los resultados obtenidos en nuestro estudio, cuando se estudien factores de riesgo en la ROP o bien los tamaños muestrales son amplios o bien deben hacerse siempre análisis multivariantes para determinar la influencia de la EG.

Parece claro que el prematuro es un paciente de riesgo por su propia prematuridad. Cuanto menor es la EG mas patologías de riesgo tendrá asociadas y puede que no sean estas patologías las que influyan en el desarrollo de la ROP,

sino que sea la propia prematuridad el factor de riesgo principal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Noori S, Patel D, Friedlich P, Isasi B, Seri I, Ramanathan R. Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2009; 1–5.
- Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117:1113–21.
- Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*. 2006;26:S14–8.
- Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of patent ductus arteriosus closure is associated with an increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123:e128–44.
- Arroe M, Peitersen B. Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in Danish neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 1994;83:501–5.
- Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patente ductus arteriosus and its treatment as risk factor for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007;119: 1165–73.
- Martin GC, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1982;101:587–93.
- Wilcox WD, Carrigan TA, Dooley KJ, Gidden DP, Dykes FD, Lazzara A, et al. Range-gated pulsed Doppler ultrasonographic evaluation of carotid arterial blood flow in small preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1983;102: 294–8.
- Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. 2001;6:63–73.
- American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Academy of Ophthalmology. Screening examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2006;117:572–6.
- Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1470–6.
- González I, Ferrer C, Pueyo M, Melcón B, Ferrer E, Honrubia FM. Diode laser photocoagulation in Retinopathy of Prematurity. *Eur J Ophthalmol*. 1997;7:55–8.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123: 91–9.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics*. 1988;81:697–706.
- 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.

16. Repka MX, Tung B, Good WV, Shapiro M, Capone Jr A, Baker JD, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol.* 2006;124:24–30.
17. Chow LC, Wright KW, Sola A, 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.
18. Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavaza A, et al. Mid- and long- term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:465–71.