



**Guías oftalmológicas y neonatales para el examen,
detección y tratamiento de retinopatía del prematuro (RP)
en países de Latinoamérica (Octubre/2007)**

***Ophthalmic and neonatal guidelines for ROP screening
and treatment in Latin American Countries (October/2007)***

Agencia Internacional para Prevención de Ceguera (AIPC)
International Agency for Prevention of Blindness (IAPB)

Apoyado por: / Sponsored by:





ANDREA ZIN, MD

IAPB-LA

Subcomité Ceguera Infantil

ROP Coordinador Lengua Portuguesa

Childhood Blindness subcommittee

ROP Coordinator Portuguese Language

andreazin@hotmail.com

MARCO A. DE LA FUENTE TORRES, MD, MSC

IAPB-LA

Subcomité Ceguera Infantil - ROP

Coordinador Lengua Española

Childhood Blindness subcommittee ROP Coordinator

Spanish Language

marcodelafuente@hotmail.com

CLARE GILBERT, MD

IAPB - Visión 2020

International Centre for Eye Health

London School Hygiene and

Tropical Medicine

GRAHAM E. QUINN, MD, MSCE

The Children's Hospital of Philadelphia

Philadelphia, USA

AUGUSTO SOLA, MD

Atlantic Neonatal Research Institute

MANA and Morristown Memorial Hospital

Morristown, NJ, USA

Presidente de SIBEN

SIBEN President

ÍNDICE / CONTENT

1

Pautas para el examen, detección y tratamiento de retinopatía del prematuro (RP) en países de Latinoamérica (Octubre/2007)

Antecedentes	4
Criterios para programas de tamizaje de RP	4
Indicaciones para el tratamiento de RP	5
Importancia del seguimiento de los bebés prematuros	5
Capacidad actual (infraestructura, recursos humanos y equipo)	6
Recomendaciones actuales	7
Tratamiento de RP	10
Técnica de Crioterapia	10
Fotocoagulación con láser	11

Guidelines for ROP screening and treatment in Latin American countries (October/2007)

<i>Background</i>	12
<i>Criteria for ROP screening programmes</i>	12
<i>Indications for the treatment of sight-threatening ROP</i>	13
<i>Need for follow-up of premature babies</i>	13
<i>Current capacity (infrastructure, human resources, and equipment)</i>	14
<i>Current recommendations:</i>	15
<i>ROP Therapy</i>	18
<i>Cryotherapy technique</i>	18
<i>Laser Photo-coagulation</i>	19
Referencias / References	20

2

Guías de cuidado neonatal con el propósito de disminuir la retinopatía de la prematuridad severa y la ceguera (Octubre/2007)

Introducción y significado del problema	21
Porcentajes, estadísticas y monitoreo en la RP	22
El oxígeno como factor de riesgo	22
Pautas para la oxigenación y su monitoreo en prematuros con el fin de reducir la retinopatía de la prematuridad severa y la ceguera	23
Sala de partos	23
El manejo diario del “minuto a minuto”	24
<i>Neonatal care guidelines aimed to reducing severe retinopathy of prematurity and blindness (October/2007)</i>	
<i>Introduction and meaning of the issue</i>	26
<i>ROP ratios, statistics and monitoring</i>	27
<i>Oxygen as a risk factor</i>	27
<i>Guidelines for oxygen delivery and monitoring in pre-term infants to reduce severe retinopathy of prematurity and blindness</i>	28
<i>Delivery room</i>	28
<i>Daily “minute to minute” management</i>	29
Referencias / References	31

Pautas para el examen, detección y tratamiento de retinopatía del prematuro (RP) en países de Latinoamérica (octubre/2007)

Los objetivos específicos de este reporte son:

- 1) Determinación de prevalencia de la ceguera por RP
- 2) Criterios de tamizaje, métodos y tiempos
- 3) Tratamiento
- 4) Seguimiento
- 5) Capacidad actual (infraestructura, recursos humanos y equipo)
- 6) Recomendaciones actuales

Antecedentes

VISION2020 es una iniciativa global de la Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera, cuya misión es la eliminación de la ceguera evitable en el año 2020. Esto requerirá el esfuerzo coordinado de todos los profesionales de la salud y el compromiso constante de los Ministerios de Salud. Los elementos clave de VISION2020 son: *a)* estrategias para el control de enfermedades que más causan ceguera (catarata, tracoma, oncocercosis, ceguera en niños, errores refractivos y visión baja), *b)* desarrollo de infraestructura, provisión y mantenimiento de equipo, *c)* desarrollo de recursos humanos y *d)* participación de la comunidad. La ceguera secundaria a RP se reconoce como una prioridad para control en América Latina, Europa Oriental y áreas urbanas de Asia.

A nivel global se estima que existen 60,000 niños que son invidentes por RP. América Latina es la región con el mayor número de casos (25,000). Además, la ceguera secundaria a RP aumentará en India y China (1/3 de la población del mundo) en tanto mejoren sus sistemas económicos y se extiendan los servicios neonatales de cuidados intensivos.

Criterios para programas de tamizaje de RP

En países industrializados, la población de bebés prematuros en riesgo de presentar RP umbral ha cambiado con el tiempo. A la fecha, la retinopatía severa del prematuro afecta casi de manera exclusiva a los bebés sumamente prematuros (es decir, aquéllos con peso al nacer (PN) igual o menor a 1,000 gramos). En estos países se evalúa sólo a los bebés con PN <1,500 gr y con edad gestacional (EG) <32, <31 ó <29 semanas. Los bebés de mayor edad gestacional y peso sólo se examinan a consideración del neonatólogo. Sin embargo, los datos provenientes de países con ingresos económicos medianos a bajos sugieren que los bebés con características de “primera epidemia” desarrollarán RP severa. Las implicaciones de esto son que aquellos bebés más grandes y maduros necesitan ser incluidos en los programas de tamizaje para asegurar que no se excluya a ningún bebé que necesite tratamiento. El criterio adoptado en Latinoamérica varía (por ejemplo, <1,900 gr en Ecuador; <2,000 gr en Perú) y, debido al hecho de que los datos de la EG son a menudo poco confiables, el criterio de PN tiene mayor importancia que la EG. El mensaje importante es que el criterio de tamizaje desarrollado en las unidades neonatales de EUA y Europa Occidental no aplica en países donde los recursos para el cuidado neonatal son escasos. Idealmente, los criterios de revisión deben estar basados en datos obtenidos mediante monitoreo cuidadoso de los datos de los programas de tamizaje.

Indicaciones para el tratamiento de RP

Con base en los resultados del ensayo clínico aleatorizado “Cryotherapy for ROP” iniciado en 1986 (CRYO-ROP), la ablación de la retina avascular periférica usando fotocoagulación con láser y/o crioterapia en niños con indicación de tratamiento para RP, mostró una disminución en la incidencia de ceguera, comparado con aquéllos no tratados. Un reporte reciente de este estudio mostró que cuando los niños tenían 15 años, casi la mitad de los ojos tratados (44%) tenía agudeza visual de 6/60 ó peor.

A finales de 2003, el estudio multicéntrico de tratamiento temprano (ET-RP) realizado en EUA documentó que el tratamiento en la fase aguda moderada a severa producía un beneficio significativo en los ojos que aleatoriamente se asignaron para recibir tratamiento temprano con láser (por ejemplo, en enfermedad pre-umbral de alto riesgo) comparado con el tratamiento tardío (por ejemplo, tratamiento sólo en enfermedad umbral). Los resultados se evaluaron a los 9 meses (agudeza visual, hallazgos estructurales y complicaciones durante el tratamiento). Los hallazgos del estudio fueron que los bebés tratados en etapa pre-umbral tuvieron mejores resultados funcionales y estructurales en comparación con los bebés tratados en etapa umbral, pero hubo índices más altos de efectos secundarios oculares y sistémicos en el grupo tratado en forma temprana. Como resultado de este ensayo, se recomienda lo siguiente:

Tratamiento a los bebés con RP pre-umbral tipo 1:

- Zona 1, cualquier RP con enfermedad plus.
- Zona 1, RP estadio 3 +/- plus.
- Zona 2, estadios 2 ó 3 con enfermedad plus.

Incrementar la frecuencia de seguimiento de los bebés con RP pre-umbral tipo 2:

- Zona 1, estadios 1 ó 2 sin plus.
- Zona 2, estadio 3 sin plus.

Las implicaciones de este estudio para los programas de RP son que más bebés necesitarán ser tratados; serán tratados en una edad más temprana y las complicaciones sistémicas como apnea, bradicardia y reintubación serán más probables y más frecuentes en los bebés RP pre-umbral tipo 2.

En general, se requiere tratamiento para RP alrededor de las 36-38 semanas de edad posconcepcional, momento en el que muchos bebés están a punto de ser dados de alta del hospital. Es esencial detectar y tratar la retinopatía dentro de los dos a tres días después de su diagnóstico o puede dar como resultado ceguera. Así mismo, cualquier programa de tamizaje debe descubrir y suministrar el tratamiento a estos bebés de manera oportuna.

Importancia del seguimiento de los bebés prematuros

Los padres necesitan saber acerca de la posibilidad de pérdida visual y la necesidad de seguimiento, particularmente una vez que su bebé ha sido dado de alta de la unidad de cuidado intensivo o intermedio neonatal. El bebé necesitará volver después del tratamiento y continuar un seguimiento a largo plazo para valorar errores refractivos, ambliopía y estrabismo. Los bebés prematuros pueden tener deterioro visual secundario a RP, así como por lesiones de las vías visuales altas (nervio óptico, corteza visual y áreas de la asociación superiores).

Capacidad actual (infraestructura, recursos humanos y equipo)

1. Análisis de la situación: Algunos países tienen una idea clara de la extensión de sus programas de tamizaje y el grado en el que se satisface la necesidad. Debe realizarse un análisis en cada población para proporcionar información sobre el número de unidades en el país; el número y la proporción de supervivencia de bebés pre-término en riesgo por grupo de peso al nacer; la capacidad de los programas de tamizaje actuales, si es que existen, incluyendo la proporción en la que satisfacen las necesidades; y el grado de entrenamiento de oftalmólogos para el diagnóstico y tratamiento de RP. Esta información es esencial para la planeación.

2. Incremento de cobertura: Hay muchos desafíos en el incremento de cobertura de programas de RP. La falta de reembolso financiero por el tiempo gastado por oftalmólogos en el programa es un factor importante. Además, deben desarrollarse sociedades con las agencias gubernamentales y rurales. Los países de América Latina con programas bien establecidos pueden ayudar a otros países donde los programas apenas comienzan.

3. Desarrollo de pautas: Es necesario que las pautas regionales sean desarrolladas por neonatólogos y oftalmólogos bajo la ayuda del IAPB, PAHO, PAAO y SIBEN, las cuales pueden ser usadas (después de modificaciones, si se requiere) no sólo para la aplicación del programa, sino también para la movilización de recursos y de apoyo.

4. Conciencia y apoyo: Los padres, las agencias gubernamentales y los proveedores de cuidado de la salud deben tomar conciencia del serio problema que implica la RP en América Latina. Esto puede lograrse a través de publicaciones, anuncios de servicios públicos y otros medios. Está disponible material educativo en muchos países y debe realizarse una mejor difusión de éste.

El currículo de enfermeras, pediatras, obstetras y neonatólogos debe incluir la información sobre su papel en la prevención primaria de ceguera secundaria a RP. Estas responsabilidades incluyen:

- a) Desarrollo de normas mínimas aceptables para la monitorización de oxígeno.
- b) Información dada a los padres por el neonatólogo con respecto a RP.
- c) Identificar y anotar a los bebés que necesitan el examen (quién y cómo).
- d) Cuidado durante la revisión en cuidados intermedios e intensivos.
- e) Asegurarse de que los bebés dados de alta y tratados asistan a revisiones.
- f) Cuidado durante el tratamiento de láser o crioterapia.
- g) Revisión de bebés prematuros por pediatras.
- h) Recolección de datos, supervisión y evaluación de los programas.

El currículo de estudiantes de medicina, residentes y oftalmólogos generales debe incluir la información básica sobre RP, incluyendo el reconocimiento de la enfermedad y su tratamiento. En particular, los oftalmólogos que sirven como los evaluadores y/o tratantes deben estar familiarizados con el proceso de la enfermedad, el tamizaje y tratamiento de la RP. Las responsabilidades de los evaluadores y tratantes incluyen:

- a) Proporcionar información a los padres.
- b) Desarrollar criterios de tamizaje en colaboración con los neonatólogos.
- c) Determinar la frecuencia de exámenes y asegurar el seguimiento adecuado.
- d) Indicaciones y consentimiento para el tratamiento.
- e) Método de tratamiento y seguimiento después del tratamiento.
- f) Referir a los servicios de visión baja a los niños con deterioro visual por RP.

5. Evaluación de programas actuales: Cada país debe determinar la información mínima necesaria para supervisar los programas actuales en términos de cobertura adecuada y calidad. Una forma estandarizada para reportar el banco de datos usados facilitará este proceso. Tal banco de datos serviría como un mecanismo para compartir, discutir problemas y sus posibles soluciones.

6. Manejo de visión baja para los bebés prematuros. Actualmente se cuenta con servicios inadecuados de visión baja para niños en América Latina. Los padres son importantes para el éxito de la rehabilitación visual de los niños y necesitan ser incluidos como un componente importante; otros profesionales (por ejemplo maestros) también necesitan estar involucrados. Muchos infantes prematuros que tienen deterioro visual, tienen múltiples limitaciones asociadas (discapacidad sensorial, motora y cognitiva) que aumentan su retraso de desarrollo.

Recomendaciones actuales:

1) Recopilación de datos para establecer el estado actual y monitoreo del progreso

- | | |
|--|---|
| a) Para cada ciudad: | b) Para cada unidad: |
| <ul style="list-style-type: none">- Número de recién nacidos <2,000 gr de peso.- Proporción de bebés prematuros que sobreviven con <2,000 gr de peso al nacer.- Número de unidades de cuidados intermedios e intensivos neonatales.- Número de unidades con programa de RP.- Número de unidades que proveen el tratamiento de RP.- Número de bebés prematuros revisados.- Número de bebés prematuros tratados.- Peso del nacimiento y edad gestacional de bebés tratados. | <ul style="list-style-type: none">- Fecha de nacimiento.- Sexo.- Peso al nacer.- Edad gestacional.- Días con soporte de oxígeno y ventilación.- Fecha de primer examen oftalmológico.- Fecha de último examen oftalmológico.- Estadio de RP.- Tratamiento proporcionado (láser, crioterapia, cirugía) y resultado de tratamiento.- Evaluaciones oftalmológicas subsecuentes: a los 6 y 12 meses.- Salida del paciente del programa. |

2) Cuidado neonatal

Estándares mínimos aceptables de monitoreo de oxígeno:

- Personal entrenado en procedimientos para la administración de oxígeno.
- Deben estar disponibles los equipos adecuados (por ejemplo, oxímetro de pulso) para supervisar a todos los bebés que reciban oxígeno suplementario.
- Deben estar disponibles máquinas y humidificadores de calor.
- Mantenimiento de la saturación de oxígeno entre 88% y 92% y monitoreo de oxígeno arterial entre 70 y 80 mm Hg.

3) Entrenamiento de oftalmólogos para tamizar y tratar a los bebés

- El entrenamiento para un oftalmólogo general que sepa realizar oftalmoscopia indirecta debe realizarse al menos dos veces a la semana por 3 a 6 meses, examinando al menos 100 casos con un evaluador

experimentado. El oftalmólogo tratante de RP debe haber observado al menos 10 a 15 tratamientos y debe comenzar a proporcionar tratamiento bajo supervisión experta.

4) Información para los padres de bebés de alto riesgo

La siguiente información debe proporcionarse a todos los padres de bebés en riesgo de RP:

- Descripción del proceso de maduración de la retina.
- Riesgos de la maduración de la retina en premadurez, enfermedades y terapias.
- Posibilidad de prevenir la ceguera con diagnóstico y tratamiento oportunos, y sus consecuencias.
- El tratamiento, incluso cuando es administrado oportuna y apropiadamente, no siempre es exitoso.
- Importancia de exámenes oportunos, aun cuando el bebé sea dado de alta.

5) Criterios de tamizaje sugerido

Los siguientes son los criterios de tamizaje que se sugieren:

- Peso al nacer $\leq 1,750$ gr y/o edad gestacional ≤ 32 semanas.
- Peso al nacer $>1,750$ gr a opinión del neonatólogo.

Sin embargo, como el riesgo de RP en cualquier UCIN se relaciona con los resultados de la misma unidad y niveles de cuidado, cada UCIN puede adaptar su propio criterio de tamizaje. Esto debe hacerse con base en los estudios longitudinales de por lo menos un año en los que existan detalles de la edad gestacional, el peso al nacer y los resultados oftalmológicos de bebés vistos en tales unidades.

Es responsabilidad del neonatólogo identificar a los bebés que deben ser examinados, llevar un registro diario para determinar cuándo se debe realizar la exploración y notificar al oftalmólogo la necesidad de tal examen para valorar RP de manera oportuna.

6) Tiempo y frecuencia de realización de exámenes

Cuando no esté disponible una estimación fiable de la edad gestacional, el primer examen debe ser 4-6 semanas después del nacimiento.

Para los bebés con una edad gestacional estimada fiable de por lo menos 28 semanas, los exámenes deben empezar a las 4-6 semanas después del nacimiento. Cuando el cuidado neonatal mejora y los bebés prematuros sobreviven, estas pautas pueden ser modificadas.

Edad gestacional	Tiempo de primera evaluación	Edad posgestacional
> 28 semanas	4-6 semanas	32-34 semanas
27 semanas	4 semanas	31 semanas
26 semanas	5 semanas	31 semanas
25 semanas	6 semanas	31 semanas
24 semanas	7 semanas	31 semanas
23 semanas	8 semanas	31 semanas

Exámenes subsecuentes:

- Si la retina es inmadura y no hay RP, el próximo examen debe realizarse a las 2 ó 3 semanas.
- Si hay RP en zona 3, el próximo examen debe realizarse a las 2 semanas.
- Si hay RP en zonas 1 ó 2, el próximo examen debe realizarse cada semana o cada 3-4 días dependiendo de la fase de la enfermedad y la apariencia de los vasos del polo posterior.
- Los exámenes deben continuar hasta que la retina esté totalmente vascularizada (dentro de 1 diámetro del disco de la ora serrata) o haya retrocedido.

Es responsabilidad del oftalmólogo decidir cuándo realizar el próximo examen e informar al neonatólogo si el bebé está hospitalizado o a los familiares si es ambulatorio, para documentar la fecha para la próxima visita.

Si, en la opinión del neonatólogo, el infante es demasiado inestable para llevar a cabo el examen de fondo de ojo en el momento sugerido por el oftalmólogo, la razón del retraso debe documentarse en el expediente del infante.

7) Procedimiento para el examen oftalmológico

Antes de iniciar la exploración para detección de RP, los neonatólogos deben verificar el estado cardiovascular y respiratorio del bebé en la UCIN para evitar problemas durante el examen. El neonatólogo debe de estar presente durante la exploración en caso de que el bebé desarrollara problemas cardiovasculares o respiratorios.

- Dilatación pupilar: ciclopentolato al 0.5% combinado con fenilefrina al 2.5% ó tropicamida al 0.5%. Todas las gotas midriáticas deben instilarse por lo menos 30 minutos ó 1 hora antes del examen.
- Examen de retina: Se recomienda el uso de oftalmoscopio indirecto con lupa de 28 ó 30 D. Instilación de anestésico tópico. El examen debe realizarse por un oftalmólogo experimentado en el diagnóstico de RP. El examinador debe examinar el polo posterior primero para buscar señales de dilatación vascular y/o tortuosidad (enfermedad pre-plus o plus), examinar la retina nasal primero y posteriormente la temporal para determinar la zona de vascularización y el estadio de retinopatía presente.

8) Lugar del examen

Si el bebé todavía está en la UCIN, debe examinarse en la UCIN a la edad posnatal apropiada, ya sea que el bebé esté en incubadora o con ventilador. Evitar el transporte innecesario del bebé que pudiera aumentar la morbilidad. Después de que se dé de alta el bebé, debe tener seguimiento ambulatorio en el consultorio del oftalmólogo.

9) Aseguramiento del seguimiento de los bebés

En la UCIN se deben registrar direcciones detalladas y números telefónicos (incluyendo aquéllos de padres y otros parientes) a fin de ser contactados fácilmente. Deben hacerse todos los esfuerzos para asegurar el seguimiento oportuno. Esto puede incluir llamar por teléfono o solicitar al personal asistente o a los trabajadores sociales que contacten a las familias.

10) Indicaciones del tratamiento

Debe obtenerse el consentimiento informado por escrito de los padres en una hoja informativa que sea fácil de comprender.

El tratamiento se indica para la enfermedad pre-umbral tipo 1 (definición de ET-RP) dentro de 48 horas, incluye:

- Zona 1 cualquier estadio.
- Zona 2 estadio 2 + plus.
- Zona 2 estadio 3.

El método de tratamiento actualmente recomendado es ablación periférica de 360 grados en la retina avascular usando un láser indirecto y/o crioterapia.

El paciente debe prepararse y supervisarse durante el procedimiento entero por la enfermera neonatal, neonatólogo y/o anestesiólogo. El procedimiento debe hacerse en quirófano o en el lugar de cuidado apropiado. La opción de sedación, analgésico o anestésico general dependerá de las posibilidades de cada servicio. La recuperación posttratamiento debe hacerse en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Las medicaciones oculares postoperatorias podrían incluir las combinaciones de antibióticos y esteroides durante una semana a 10 días.

Tratamiento de RP

El tratamiento para la RP tipo 1 consiste en ablación de la retina del avascular anterior a la región de la enfermedad activa para evitar la progresión de RP. Debe evitarse la cresta y la fibroproliferación extravascular en la unión de retina avascular y vascular.

El tratamiento con láser y crioterapia pueden ser procedimientos dolorosos, así que los dos deben realizarse bajo sedación o anestesia general, asegurando una buena analgesia. Debe evitarse el estrés causado por el dolor, así como las complicaciones sistémicas. Cuando no esté disponible un anestesista, un neonatólogo experimentado debe proporcionar el apoyo. Si el tratamiento no está realizándose en la unidad neonatal, deben estar disponibles los medios para la ventilación artificial y el equipo de resurrección. **La midriasis debe lograrse antes de la crioterapia o láser.**

A. Técnica de crioterapia

- 1) Se puede usar una sonda para crioterapia de retina.
- 2) Indentación del ojo sin presionarlo en exceso.
- 3) El punto final de una aplicación adecuada es el blanqueamiento espontáneo de la retina. Las aplicaciones de crioterapia deben ser del espacio de una mancha una de la otra ya que tienden a expandirse.
- 4) La criosonda debe retirarse del ojo en intervalos periódicos para asegurar perfusión de la retina y el disco óptico.
- 5) El tratamiento de ambos ojos generalmente toma entre 45-90 minutos.

Complicaciones potenciales:

- Sistémico: Son comunes apnea, bradicardia y desaturación de oxígeno. Estas complicaciones pueden ocurrir durante los primeros 3 días después del tratamiento y pueden requerir de ventilación mecánica.
- Oculares: Hematoma subconjuntival, edema palpebral, laceración conjuntival y hemorragia vítrea.

B. Fotocoagulación con láser

1. Láser de diodo (el más usado)

- Láser de sistema indirecto
- 200-500 miliwatts y 0.2-0.5 seg. La retina avascular debe tratarse con una distancia entre disparos de no más de medio disparo.

Complicaciones: Como resultado directo de la fotocoagulación, se puede desarrollar catarata en 1-2%

El tratamiento de RP muy posterior generalmente es más fácil con fotocoagulación láser.

2. Cuidado postoperatorio

- La medicación postoperatoria incluye ungüento o gotas dos veces al día durante 3-5 días. La cicloplejía es opcional.
- Debe revisarse el fondo del ojo 5-7 días después del tratamiento. Si la enfermedad plus todavía está presente, entonces debe examinarse la periferia para determinar si hay o no áreas no tratadas. Si las hay, entonces debe aplicarse más tratamiento.
- Después de 1 semana, se debe reexaminar al bebé. Deben buscarse áreas no tratadas, así como signos de regresión o progresión de RP y/o de enfermedad plus. En las semanas posteriores se realizará observación cuidadosa respecto a progresión a desprendimiento de retina.
- La retina periférica debe retratarse con láser o crioterapia si hay señales de progresión. En general, el retratamiento sólo es necesario en las áreas no tratadas.

Ojos con DR parciales (estadios IVa y IVb): La cirugía vitreoretinal puede indicarse en los estadios IVa o b, pero la decisión para operar y la naturaleza de la intervención quirúrgica necesita basarse en una valoración cuidadosa del ojo y del niño, por un cirujano experimentado, en colaboración con el anestesiólogo y el pediatra.

No hay consenso acerca del tiempo de tratamiento ni evidencia de los ensayos clínicos acerca del número de intervenciones óptimas.

Estadio V: En la actualidad, no se recomienda cirugía vitreoretinal compleja, ya que los resultados funcionales son extremadamente pobres en resultados anatómicos exitosos.

Guidelines for ROP screening and treatment in Latin American countries (October/2007)

Specific aims of this report

- 1) background on prevalence of blindness from ROP.
- 2) screening criteria, methods, and timing.
- 3) treatment.
- 4) follow-up of premature babies.
- 5) current capacity (infrastructure, human resources, and equipment).
- 6) current recommendations.

Background

VISION2020 is a global initiative of the International Agency for the Prevention of Blindness, whose mission is to stop avoidable blindness by the year 2020. This will require the coordinated effort of all stakeholders, and ongoing commitment from the Ministries of Health. The key elements of VISION2020 are: *a)* strategies to control major blinding eye diseases (cataract, trachoma, onchocerciasis, blindness in children, refractive errors, and poor vision), *b)* infrastructure development and supplying and maintaining equipment, *c)* human resource development, and *d)* community participation. Blindness from ROP is deemed essential to achieve control in Latin America, Eastern Europe, and urban areas of Asia.

Globally, 60,000 children are estimated to be blind from ROP –Latin America being the region with the greatest number (25,000). In addition, blindness due to ROP is likely to increase in India and China (home to 1/3 of the world's population) as their economies improve, and neonatal intensive care services expand.

Criteria for ROP screening programs

In developed nations, the population of premature babies at risk of threshold ROP has changed over time, and today severe ROP almost exclusively affects extremely premature babies (i.e. those with birth weights (BW) <1000 g). In such nations, screening is only performed on babies with BWs <1500 g, and gestational age (GA) criteria are <32, <31, or <29 weeks. More mature babies are only examined at discretion of the neonatologist. However, data from middle- and low-income nations suggest that babies with “first epidemic” characteristics are also developing severe ROP. The implications of this are that larger, more mature babies need to be included in screening programs to ensure that no baby needing treatment is missed out. Criteria adopted in Latin American countries vary (e.g. <1900 g in Ecuador; <2000 g in Peru), and given the fact that GA data are often unreliable, BW criteria tend to be relied on more than GA. The important message is that screening criteria for its use in neonatal ICU's, either in the USA or Western Europe, do not apply in nations with little support resources for neonatal care. Ideally, screening criteria should be based on data obtained by careful monitoring of data from screening programs.

Indications for the treatment of sight-threatening ROP

Based on the results from the randomized clinical trial “Cryotherapy for ROP” initiated in 1986 (CRYO-ROP), ablation of the peripheral avascular retina using laser photocoagulation and/or cryotherapy when sight-threatening ROP develops was shown to decrease the incidence of blinding disease by more than 43%, compared to eyes that go untreated. A recent report from this study when the children were 15 years old, showed that despite the advantage of improved retinal outcomes, almost half of the treated eyes (44%) had visual acuity of 6/60 or worse.

In late 2003, the multicenter early treatment trial (ET-ROP) conducted in the US documented that ROP therapy at a moderately severe acute phase resulted in significant benefit to eyes that were randomly allocated to early laser therapy (i.e. therapy when “high risk” pre-threshold disease was present) compared to delayed therapy (i.e. therapy was only given if threshold disease developed and non-treated eyes showing regression were simply observed). Outcomes were assessed at 9 months: i.e. visual acuity, structural findings, and complications during therapy. Trial findings were that babies treated earlier had better functional and structural outcomes than babies treated at threshold, but there were higher rates of ocular and systemic side effects in the group treated earlier. As a result of this trial, the following recommendations were made:

Therapy for babies with Type 1 pre-threshold ROP:

- Zone 1, any ROP with plus disease.
- Zone 1, Stage 3 ROP +/- plus.
- Zone 2, Stages 2 or 3 with plus disease.

Increased frequency of follow-up of babies with Type 2 pre-threshold ROP:

- Zone 1, Stages 1 or 2 without plus.
- Zone 2, Stage 3 without plus.

Implications of this trial for ROP programs are that more babies will need to be treated; their eyes will be treated when the babies are at an earlier post-conception age, and systemic complications such as apnea, bradycardia and reintubation are more likely, and more frequent follow-up will be required for babies with Type 2 pre-threshold ROP.

In general, ROP requiring therapy occurs around 36-38 weeks post-conception, a time when many of the babies are near delivery. Detecting and treating such severe retinopathy within two to three days is essential, or blindness may result. Thus, any screening program undertaken must detect and provide therapy to these babies in a timely fashion.

Need for follow-up of premature babies

Parents need to be informed of the possibility of blindness due to ROP and the need for follow-up, particularly once their baby has been discharged from the neonatal intensive or intermediate care unit. The baby will need to return after therapy, and long term follow-up may be required to detect and manage late complications such as refractive errors, amblyopia, and strabismus. Premature babies may have visual impairment from ROP, as well as from lesions of the higher visual pathways (optic nerve, visual cortex, and higher associative areas).

Current capacity (infrastructure, human resources, and equipment)

1) Situation analysis: Some nations, not all, have a clear idea of the extent of their current screening programs, and the degree to which the need is currently being met. An analysis should be performed in every nation to provide information on the number of units in the country, and the provider for those units; the number and survival rate of preterm babies at risk by birth weight group; the extent to which the current screening program, if any, is meeting this need, and the current status of adequately trained ophthalmologists for ROP screening and therapy. This information is essential for planning.

2) Increasing coverage: There are many challenges to increasing coverage of ROP programs. Lack of reimbursement for the time spent by ophthalmologists in the program is a major factor. In addition, partnerships with federal and rural agencies must be developed. Nations in Latin America with well established programs can assist those countries where programs have just begun.

3) Developing guidelines: Regional guidelines need to be developed by neonatologists and ophthalmologists with assistance of IAPB, PAHO, PAAO and SIBEN, which can be used (following modifications, if required) not only for program implementation, but also to mobilize resources and support.

4) Awareness and support: Parents, federal agencies and healthcare providers must be advised about the serious issue that ROP represents throughout Latin America. This may be achieved via publications, public service announcements and other means. Extensive educational material is available in several countries and it should be more widely dispersed.

Curricula of nurses, pediatricians, obstetricians and neonatologists must include information about their role in primary prevention of blindness from ROP. These responsibilities include:

- a. Developing minimal acceptable standards for oxygen monitoring.
- b. Information given to parents by neonatologists regarding ROP.
- c. Identifying and recording babies needing examination (who and how).
- d. Care during examinations in intensive and intermediate care.
- e. Ensuring discharged and treated babies attend follow-up.
- f. Care during laser/cryotherapy.
- g. Follow-up of premature babies by pediatricians.
- h. Data collection & program monitoring and assessment.

Curricula of medical students, residents and general ophthalmologists must include basic information about ROP comprising recognition of the disorder and its therapy. In particular, ophthalmologists who serve as screeners and/or treating physicians must be familiar with the disease process and screening, and ROP therapy as well.

Screeener/treating physician's responsibilities include:

- a. Providing information to parents.
- b. Developing screening criteria in collaboration with neonatologists.
- c. Determining frequency of examinations, and ensuring adequate follow-up.
- d. Indications and consent for therapy.
- e. Method of therapy and follow-up after therapy.
- f. Referral to poor vision care for children with visual impairment from ROP.

5) Evaluation of current programs: Every nation must determine the minimal information required to monitor current programs in terms of appropriate coverage and quality. A standard form to report database used will facilitate this process. Such database would serve as a mechanism for sharing ideas across borders and discussing problems and their possible solutions.

6) Poor vision care for premature babies. There is currently inappropriate poor vision care for children in Latin America. Parents are essential for the success of visual rehab of children, and need to be included as a key component, and other professionals (e.g. teachers) also need to be involved. Many premature infants with visual impairment have other multiple associated disabilities (sensory, motor and cognitive developmental delays), which add up to their delayed development.

Current recommendations:

1) Data collection to establish current status and progress monitoring

a. For each nation:

- Number of newborns < 2,000 g birth weight.
- Rate of premature babies surviving with < 2,000 g birth weight.
- Number of Neonatal Intensive and Intermediate Care Units.
- Number of Units with ROP screening.
- Number of Units that provide therapy for ROP.
- Number of premature babies screened.
- Number of premature babies treated.
- Birth weight and gestational age of babies treated.

b. For each unit:

- Date of birth.
- Gender.
- Birth weight.
- Gestational age.
- Days on oxygen and ventilation.
- Date of first eye examination.
- Date of last eye examination.
- Stage of ROP.
- Therapy given (laser, cryo, VR surgery), and therapy outcome.
- Subsequent ophthalmologic checkups: at 6 and 12 months.
- Whether patient dropped out of program or not.

2) Neonatal care

Minimal acceptable standards for oxygen monitoring:

- Personnel trained in oxygen administration procedures.
- Availability of proper equipment (e.g. pulse oximeter) to monitor all babies receiving supplemental oxygen.
- Availability of proper blenders and heater humidifiers.
- Keep oxygen saturation between 88% and 92% and monitor arterial oxygen between 70 and 80 mm Hg

3) Training of ophthalmologists for baby screening and therapy

- Training of general ophthalmologists who already know how to perform indirect ophthalmoscopy should take place at least twice a week for 3-6 months, examining at least 100 cases along with an experienced screener. The ophthalmologist treating ROP should have observed at least 10-15 therapies and should start giving therapy under expert supervision.

4) Information for parents of at-risk babies

The following information should be provided to all parents of babies at risk of ROP:

- Description of retina maturing process.
- Risks for retina development as a result of prematurity, illnesses and therapies.
- Likelihood of preventing blindness with timely diagnosis and therapy, and consequences.
- Even when administered in a timely and appropriately manner, therapy is not always successful.
- Importance of timely examinations, even if baby is discharged from NICU.

5) Screening criteria suggested

The following criteria are suggested:

- Birth weight: $\leq 1,750$ g and/or gestational age ≤ 32 weeks.
- Birth weight $>1,750$ g at the discretion of the neonatologist.

However, since the risk of ROP within any NICU is in fact related to the outcomes and levels of care at the same unit, every NICU may set their own screening criteria. This should be done based on ≥ 1 -yr longitudinal tests which include details of GA, BW, and ophthalmic findings of consecutive babies are recorded.

The neonatologist is responsible for identifying babies who should be examined in order to keep record when the first examinations are needed, and to notify the ophthalmologist about the need for ROP screening examinations in a timely fashion.

6) Timing and frequency of screening examinations

When reliable estimation of gestational age is not available, the first examination should be done 4-6 weeks after birth.

For those babies with a reliable estimated gestational age of at least 28 weeks, examinations should begin 4-6 weeks after birth. As neonatal care improves and increasingly premature babies survive, these guidelines may need to be modified (see below).

Gestational age	Timing of first examination	Post-gestational age
> 28 weeks	4-6 weeks	32-34 weeks
27 weeks	4 weeks	31 weeks
26 weeks	5 weeks	31 weeks
25 weeks	6 weeks	31 weeks
24 weeks	7 weeks	31 weeks
23 weeks	8 weeks	31 weeks

Subsequent examinations:

- If the retina is immature and there is no ROP present, next examination should be 2-3 weeks later.
- If there is ROP present in zone 3, the next examination should be 2 weeks later.
- If there is ROP present zone 1 or 2, the next examination should either be 1 week or 3-4 days later, depending on the stage of disease and the appearance of the posterior pole vessels.
- Examinations should continue until the retina has been fully vascularized (within 1 disc diameter of the ora serrata) or regression of ROP has occurred.

The ophthalmologist is responsible for deciding when the next examination should be performed; informing either the treating neonatologist in the case the child is an inpatient or the parents if the child is an outpatient, and documenting the date for the next visit.

If the neonatologist considers the infant is too unstable to undergo eye examination at the time interval the ophthalmologist suggested, the reason for delay should be documented in infant's file.

7) Procedure for eye examination

Before scheduling any ROP screening examination, the neonatologist should ensure that the baby in the NICU is stable enough for examination. A neonatologist must be available during screening in case a baby develops cardiovascular or respiratory problems.

- Pupil Dilatation: Cyclopentolate 0.5% combined with phenylephrine 2.5% or Tropicamide 0.5%. All mydriatic eyedrops should be instilled at least 30 minutes or 1 hour prior to examination.
- Retinal examination: Indirect ophthalmoscopy with a 28 or 30 D lens is recommended, after fully dilating pupils. Instillation of topical anesthetic is strongly recommended if a lid speculum is being used. The examination should be performed by an ophthalmologist experienced in ROP diagnosis. Examiner should first examine the posterior pole for signs of vascular dilation and/or tortuosity (pre-plus or plus disease), first the nasal retina and then the temporal retina to determine the zone of vascularization and stage of retinopathy, if present.

8) Location of examination

If the baby is still in the NICU, the baby should be examined in the NICU at the appropriate postnatal age, regardless of whether the baby is in an incubator/ventilated. Avoid unnecessary transportation of the baby as this may increase morbidity from the examination.

After discharge, the baby should be followed up as outpatient either at the NICU or the ophthalmologist's office.

9) Ensuring follow-up of babies at risk

The NICU should collect detailed addresses and telephone numbers (including those of parents and other relatives) for each baby so they can be easily contacted for follow-up examinations.

Every effort should be made to ensure timely follow-up. This might include calling by phone or requesting personnel health assistant, or social workers contacting the family.

10) Therapy indications

Written, informed consent should be obtained from the parents / guardian using an information sheet that is easy to understand.

Therapy is indicated for Type 1 pre-threshold disease (ET-ROP definition) within 48 hours and includes:

- Zone 1 any stage.
- Zone 2 Stage 2 + plus.
- Zone 2 Stage 3.

The current recommended therapy method is 360-degree ablation of the peripheral avascular retina, treating anterior to any ROP, using indirect laser and/or cryotherapy.

During the entire procedure, patients should be prepared and monitored by the neonatal nurse, neonatologist and/or anesthesiologist. The procedure should be performed in an operating room or appropriate care setting. The choice of sedation, analgesic or general anesthetic will depend on the availability of each service. Post-therapy recovery should take place in the neonatal intensive care unit. Post-operative eye medications could include steroid/antibiotic combinations for a week to 10 days.

ROP Therapy

Type 1 ROP therapy consists of ablation of the avascular retina, anterior to the active disease region to halt the progression of ROP. The ridge and extravascular fibro-proliferation at the junction between the avascular and vascularized retina should be avoided.

Both cryo and laser therapy may be painful procedures, thus, either one should be performed under sedation or full anesthesia, ensuring appropriate analgesia. Stress caused by pain should be avoided, In addition to systemic complications. Whenever an anesthetist is not available, an experienced neonatologist should provide such support. In case therapy is not being performed at the neonatal unit, facilities for artificial ventilation, resuscitation equipment and intravenous line must be available.

Mydriasis should be achieved prior to cryotherapy or laser.

A. Cryotherapy technique

- 1) A retina probe or modified probe may be used.
- 2) Indent eye without excess pressure.
- 3) Appropriate end-point using cryotherapy is a sudden whitening of the retina.
Cryo-applications should be 1 spot apart from each other as they tend to expand.
- 4) The cryo-probe should be withdrawn from the eye at regular intervals to ensure perfusion of the retina and the disc.
- 5) Therapy of both eyes generally takes between 45-90 minutes.

Potential complications:

Systemic: Apnea, bradycardia, oxygen desaturation are common. These complications can occur during the first 3 days following therapy and require mechanical ventilation.

Eye: Subconjunctival hematoma, swollen eyelids, conjunctival nick, vitreous hemorrhage.

B. Laser Photo-coagulation

1. Diode Laser (most commonly used)

- Indirect laser delivery system.
- 200-500 milliwatts, and 0.2-0.5 seconds. Avascular retina should be treated from a distance between laser spots no greater than half a spot.

Complications: As a direct result of laser photocoagulation, cataract may develop in 1-2%.

Therapy of very posterior ROP is generally easier with laser photocoagulation.

2. Postoperative care

- Postoperative medication includes administration of ointment or drops twice daily for 3-5 days. Cycloplegia is optional.
- The fundus should be re-examined 5-7 days following therapy. If plus disease is still present, then the periphery must be examined to determine whether or not there are significant untreated areas. If present, then more therapy should be given.
- Babies should be re-examined 1 week following therapy. Untreated areas are to be looked for, as well as signs of regression / progression of ROP and/or plus disease. Careful observation for progression to retinal detachment is needed in the following postoperative weeks.
- Peripheral retina should be re-treated with laser or cryotherapy if signs of progression are present. In general, re-treatment of untreated areas is only necessary upon progression.

Eyes with partial retinal detachments (stage IVa and stage IVb): Vitreoretinal surgery may be indicated for Stage IVa or b, but the decision to operate, and the nature of the surgical intervention need to be based on careful assessment of the eye and the child, by an experienced vitreoretinal surgeon, in collaboration with the anesthetist and pediatrician.

There are no internationally-agreed guidelines concerning timing of therapy or evidence from clinical trials as to which the optimum interventions are.

Stage V: Complex vitreoretinal surgery is not currently recommended, as the functional results are often extremely poor even in anatomically successful results.

Referencias / References:

1. ICROP Committee: International classification of retinopathy of prematurity. ARCH OPHTHALMOL. 102:1130-1134, 1984.
2. ICROP Committee for classification of late stages of ROP: An international classification of retinopathy of prematurity: II The Classification of Retinal Detachment. ARCH OPHTHALMOL. 105:906-912, 1987.
3. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity- Revisited. ARCH OPHTHALMOL 123:991-9, 2005.
4. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, Zin A on behalf of the International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: Implications for screening programs. PEDIATRICS 115:e518-e525, 2005.
5. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: One year outcome - Structure and Function. ARCH OPHTHALMOL 108:1408-1416, 1990.
6. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Fifteen-year Outcomes following Threshold Retinopathy of Prematurity: Final Results from the Multicenter Trial of Cryotherapy. ARCH OPHTHALMOL 123:311-8, 2005.
7. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised Indications for treatment of retinopathy of prematurity. ARCH OPHTHALMOL 121:1684-96, 2003.
8. Regional workshop on retinopathy of prematurity, November 14-16th 2005, Lima, Peru. May be located at <http://www.lav2020.org>

Guías de cuidado neonatal con el propósito de disminuir la retinopatía de la premadurez severa y la ceguera (octubre/2007)

Introducción y significado del problema

La retinopatía del prematuro (RP) es un desarrollo anormal de la retina y del vítreo que ocurre en los infantes prematuros. Esto se debe a angiogénesis anormal, en la cual los vasos sanguíneos retinianos no pueden crecer ni desarrollarse normalmente en recién nacidos prematuros, a veces dando por resultado pérdida de la visión y ceguera.

Aun cuando hubo y siguen existiendo dificultades con estadísticas adecuadas en la RP (los índices presentan además gran variabilidad intercentro e internación), se ha sabido que la proporción de afectación visual severa y de ceguera debido a RP en niños entre 0-15 años en las escuelas para invidentes está relacionada de manera inversa con el índice de mortandad infantil, siendo mucho más alta en los países industrializados que en los países en vías de desarrollo. En los datos recogidos entre 1991-1996 en los países en desarrollo, con una definición y métodos estándar, Gilbert y otros (1) divulgaron que la proporción de pérdida severa de la visión y de ceguera debido a ROP en niños entre 0-15 años en las escuelas para invidentes era del 30% en Cuba, del 18% en Chile y solamente del 4% en Guatemala, la incidencia más alta asociada a los mejores índices de mortalidad infantil.

Por supuesto, mucho ha sucedido en estos últimos 25-40 años en el cuidado neonatal. Los mezcladores de gases están fácilmente disponibles, al igual que los analizadores exactos y simples del oxígeno, dando a los clínicos la posibilidad de controlar y de saber la dosis de O_2 (FiO_2). La medida de saturación de oxígeno con los monitores de oximetría de pulso (SpO_2) llegó a estar disponible en los años ochenta, pero su historia todavía se está desarrollando. En los últimos 3-4 años se han publicado varios comentarios de editoriales y varios artículos originales al respecto (3).

Es crucial el significado y el impacto de la RP. Cerca de 4-5% de los sobrevivientes con un peso <1000 gramos es invidente en términos oficiales. Un porcentaje más grande presenta debilidad visual significativa. Si uno acepta que por año hay muchos niños que son dados de alta de la UCIN con un deterioro visual serio y con una esperanza de vida de unos 70 años, uno puede calcular que cada año ingresan a la sociedad miles, sino es que cientos de miles y quizás millones, de años de vida con ceguera. La RP severa no sólo puede conducir a la ceguera, sino que también está asociada con anomalías severas del neurodesarrollo. Los niños con RP severa tienen peores resultados a largo plazo que los que no tienen trastornos visuales. La severidad de la RP aumenta los índices de discapacidad severa de 4% a 20% cuando hay un RP umbral y más de la mitad de los infantes con pérdida de la visión tienen una discapacidad severa también. Algunos reportes informan que hasta un 77% de los niños que fueron prematuros y con pérdida de la visión no podrá proporcionarse autocuidado completo, 50% tendrá problemas de continencia, 43% incapacidades motrices o motoras y 66% alteración de habilidades socio personales, todo 3 a 10 veces más frecuente que en los controles con una visión favorable (4). Finalmente, en casi todas las regiones en

donde los datos se obtienen de las escuelas para invidentes, la proporción de alteración visual severa como ceguera debido a RP es mucho más alta que cualquier otra causa (o que muchas causas combinadas). La RP es la causa más común de ceguera en estas escuelas. Este problema también es de gran importancia en los países en desarrollo (2), donde está aumentando la sobrevida de los recién nacidos que nacen con peso bajo y muy bajo, y cada vez hay una mayor cantidad de infantes con RP severa y/o con ceguera que están formando parte de la sociedad. La parte más triste es que muchos de ellos son “grandes” (ej., >27-28 semanas de gestación ó >1,250 gramos al nacer) y que aún existe en muchas regiones del mundo la enfermedad en recién nacidos de >32 semanas de gestación y >1750 gramos. Hace 35-40 años éste fue el caso en las naciones industrializadas, donde ya no existe la RP en estos grupos, pero sí continúa siendo un problema en los recién nacidos con extremado bajo peso al nacer.

Porcentajes, estadísticas y monitoreo en la RP

Desafortunadamente en muchas de las UCINs del mundo no se conocen los porcentajes de RP. Por supuesto, si son bajos los porcentajes de supervivencia en los pequeños nacidos pretérmino, los “porcentajes de RP van a ser bajos”. En muchos centros, pero no en todos, los recién nacidos de riesgo son evaluados de manera adecuada. El “screening” o evaluación ocular debe realizarse por medio de un examen oftalmológico adecuado, utilizando un protocolo detallado que se menciona más adelante y a través de oftalmólogos entrenados. En aquellas unidades neonatales donde no se lleva a cabo lo recién mencionado, existe un conocimiento y un entendimiento inadecuado de lo que significan los porcentajes de RP en los recién nacidos allí tratados. Los porcentajes de RP en dichas unidades pueden ser falsamente bajos; esto daría una sensación de seguridad ficticia hacia el personal dedicado al cuidado de la salud, haciendo inválida cualquier comparación entre las distintas unidades o los distintos informes. Por lo tanto, es fundamental un monitoreo adecuado y hacerlo a tiempo para entender el significado del problema y si algo debe realizarse para mejorar la calidad del cuidado y obtener mejores resultados. Por todo esto, cada unidad neonatal que provea cuidados intensivos para niños nacidos antes de término debe conocer claramente cuál es la proporción de los *recién nacidos evaluados* en relación al número de los que son elegibles para el monitoreo (y que deberían ser monitoreados), apuntando a un porcentaje de “screening” o ‘tamizaje’ perfecto, del 100%. Luego, para tener realmente los porcentajes verdaderos de RP con estadísticas adecuadas y significativas, el denominador sólo debe incluir *recién nacidos evaluados*; el numerador debe ser el *número de niños con RP* (de distintos grados).

El oxígeno como factor de riesgo

Los cuatro factores mayores claramente asociados con RP son premadurez, sexo masculino, raza caucásica y uso de oxígeno. Muchos factores han sido implicados, pero ninguno ha tenido una asociación clara y fuerte. Dichos factores incluyen terapia con indometacina, deficiencia de vitamina E y A, ductus arterioso permeable, falta de amamantamiento, esteroides posnatales, exposición a luz intensa, numerosas transfusiones de sangre, sepsis por candida, uso de hierro en el prematuro, uso de eritropoyetina (EPO), hipercarbia y apneas frecuentes.

Sabemos hace años que “mucho oxígeno” daña la retina. Recientemente nos hemos enterado del impacto de la práctica clínica y de nuestras acciones e inacciones en relación a la administración y monitoreo del oxígeno sobre el desarrollo de RP severa.

El oxígeno neonatal recientemente ha sido considerado un peligro para la salud (5). Las morbilidades asociadas al exceso de oxígeno incluyen, además de RP, el proceso de envejecimiento, daño al ADN y cáncer, displasia broncopulmonar, hospitalización prolongada, infección y alteraciones del desarrollo o daño cerebral. Recientemente hemos mostrado que los resultados a largo plazo en los prematuros de <1250 gramos mejoran cuando las prácticas clínicas apuntan a evitar hiperoxemia y $SpO_2 >94\%$ (6). La proporción de infantes severamente afectados, comprobado por índices de desarrollo de la prueba Bayley (MDI <70) fue más baja (18% *versus* 26%) y el puntaje promedio del MDI fue significativamente más alto (89.2 ± 18.5 vs 80.2 ± 18.3 ; $p = 0.02$), que en aquellos recién nacidos tratados con un rango más bajo de SpO_2 para evitar la hiperoxia. Dentro de un mismo centro hospitalario, este estudio es el primero en constituir un seguimiento detallado de los prematuros tratados con una SpO_2 más baja, comparado con aquellos con niveles más altos de SpO_2 . Esto confirma que no existen peores resultados al tratar de evitar la hiperoxemia; los mejores resultados son intrigantes y necesitan más evaluación a futuro.

La severidad de RP y la necesidad de un tratamiento con láser puede reducirse con el uso de un equipo adecuado de monitoreo del pulso y del oxígeno (3,7,8), con la educación de aquellos que se dedican al cuidado de la salud neonatal y con pautas clínicas acerca de la administración cuidadosa del O_2 desde el nacimiento, apuntado a evitar tanto la hiperoxemia como las fluctuaciones en la oxigenación, con rangos de SpO_2 del 85-93% en recién nacidos que requieren oxígeno suplementario (7-12). Además, hemos informado recientemente que un SpO_2 de 85-93% y un proceso educativo similar, no sólo están asociados con una caída en los porcentajes de RP sino también con la mejora en otros resultados, como DBP y resultados a largo plazo (5). Entonces, el tratamiento de O_2 debe ajustarse cuidadosamente (pero no ser restringido o acortado) para prevenir hiperoxemia y episodios alternantes de hiperoxia e hipoxia retiniana.

Pautas para la oxigenación y su monitoreo en prematuros con el fin de reducir la retinopatía de la premadurez severa y la ceguera

Si estamos realmente comprometidos para lograr la prevención de al menos algunos de los casos de RP, se necesita implementar un proceso educativo en cada unidad neonatal con pautas y guías para lograr cambios en las prácticas clínicas, debido a que estos cambios se encuentran asociados con un impacto clínico significativo en la prevención y disminución de casos de recién nacidos con RP severa. El objetivo es evitar la hiperoxemia, así como amplias fluctuaciones entre la hiperoxemia y la hipoxemia. Los pasos importantes para la práctica clínica incluyen:

A: Sala de partos

1. El cuidado para prevenir la hiperoxemia debe comenzar en la sala de partos.
2. Los fetos están expuestos a una saturación normal para una adecuada oxigenación durante el periodo fetal intrauterino y esa saturación es del 75%.
3. En la transición a la vida neonatal, debe aumentar la saturación del oxígeno. Esto no debe suceder en 20 segundos o en un minuto. Aquéllos que nacen a término les lleva entre 3 y 10 minutos para alcanzar una saturación de >95% respirando aire ambiente (FiO_2 0.21).
4. Durante los primeros minutos de vida, los recién nacidos no deberían “estar rosados” y se debería evitar el “oxígeno puro” durante la resucitación neonatal, ya que es tóxico.

5. Administre oxígeno suplementario si realmente es necesario y siguiendo las pautas mencionadas aquí a continuación.
6. Debe poder mezclar los gases (aire y oxígeno) conociendo la dosis (concentración de oxígeno; o sea: FiO_2) de oxígeno suplementario que recibe el recién nacido.
7. Debe poder medir lo mejor posible “los niveles de oxigenación en sangre.” Hoy en día, esto se puede realizar con monitores adecuados que miden la frecuencia del pulso y la saturación de oxígeno (monitores de SpO_2).
8. Cuando un recién nacido está intubado, humidifique y caliente el gas inspirado.

B: El manejo diario del “minuto a minuto”

(en la UCIN, en los medios de transporte, en las salas de operaciones, en los estudios de diagnóstico y otros)

1. Mida la FiO_2 cada vez que se deba dar oxígeno a algún recién nacido prematuro.
2. Nunca use “oxígeno puro” (100%, FiO_2 1.0) salvo que realmente se compruebe que es necesario.
3. Monitoree con monitores adecuados de SpO_2 los valores de saturación en los prematuros que reciben oxígeno.
4. Nunca administre oxígeno por ningún período de tiempo a un prematuro sólo porque el recién nacido respira “un poco rápido” o tiene algún ‘quejido’ o al estar asistido con oxígeno aparenta estar más “rosado”. Siempre documente que es necesario administrar oxígeno suplementario al haber encontrado un valor bajo de SpO_2 .
5. Los monitores SpO_2 han sido desarrollados para detectar hipoxemia y no sirven para detectar hiperoxemia.
6. No sabemos con exactitud cuál es el mejor nivel o el nivel ideal de SpO_2 y podemos disentir si el valor de SpO_2 con el cual hay que descender FiO_2 deba ser de un 93% ó de un 96% ó cualquier otro porcentaje. Sin embargo, debemos tratar de evitar la hiperoxemia; esto incluye no permitir que el monitor de SpO_2 muestre un valor >93-95% por un tiempo prolongado cuando un prematuro esté recibiendo oxígeno suplementario. Si se ve ese valor, la FiO_2 debe descenderse paulatinamente.
7. No es lo mismo prevenir la hiperoxemia que permitir la hipoxemia. Una SpO_2 ALTA y FiO_2 ALTA son prácticas con cierto riesgo que pueden y deberían evitarse.
8. La ventilación manual, tanto en infantes intubados como en aquéllos no intubados, no debería realizarse con gas fluyendo dentro de una bolsa de ventilación directamente de un flujómetro de oxígeno de pared (o sea, 100% ó FiO_2 1.0). Puede ser necesario por varias razones administrar ventilación asistida manual, como después de la intubación en la sala de partos, “el deterioro” en las UCIN, el cambio de tubos endotraqueales, apneas severas y otras. Sin embargo, debemos acordarnos que el gas “de pared” es “oxígeno puro” y además es *frío* y *seco*. Esto no es una práctica adecuada.
9. Utilice un monitor de SpO_2 adecuado y moderno con valores preestablecidos de alarma, tanto alta como baja; la alarma nunca debe apagarse.
10. Apunte a un rango de SpO_2 que sea lo suficientemente amplio para que haya pocas probabilidades de cambios frecuentes y de “correr detrás de los valores de SpO_2 ”, evitando así “las altas y bajas”.

11. No apunte valores “normales” de SpO₂ (ej.: >95%) en aquellos prematuros que estén recibiendo oxígeno suplementario. Estos son niveles “altos” de SpO₂, si se está respirando oxígeno suplementario, no son necesarios y pueden ser perjudiciales.
12. Cuando un prematuro se encuentra respirando O₂ y la SpO₂ es de un 96%-100%, la PaO₂ puede ser superior a los 90 mmHg.
13. Los rangos “aceptables” de SpO₂ en recién nacidos que están recibiendo oxígeno suplementario se encuentran entre 85%, para los valores mínimos y el valor bajo de la alarma y 93-94% para los valores máximos. Siempre descienda la FiO₂ (“¡despacio!”) cuando la SpO₂ sea >95% en un prematuro que esté recibiendo oxígeno suplementario. Si la saturación permanece >95% en aire ambiente (FiO₂ 0.21), esto indica que el prematuro no necesita recibir oxígeno.

Hemos descrito en la literatura que estas prácticas estuvieron asociadas con una disminución significativa en los porcentajes de RP neonatal, sin ninguna evidencia de aumento de la mortalidad ni peores resultados neurológicos a corto plazo (3-8). Debemos colaborar para mejorar el proceso de educación de aquéllos que brindan cuidados para la salud neonatal, así como para formar parte del cambio de las prácticas clínicas en cada recién nacido que recibe O₂, adoptando prácticas que apunten a evitar una SpO₂ alta e hiperoxia y que a la vez, no permitan hipoxemia. Nuestros estudios clínicos y observaciones han mostrado que en muchos casos, más importante que lo que vemos en las prácticas de rutina, es lo que no vemos. Esto se puede aplicar a lo que le pasa a muchos de los recién nacidos en la sala de partos o en las UCINs en relación a la dosis de oxígeno, la oxigenación y la RP. Hoy podemos y debemos cambiar nuestra cultura y modificar la relación entre el conocimiento y el cuidado que recibe el recién nacido, cambiando la práctica clínica.

El aumento de la retinopatía en los prematuros ha sido descrito por Andrea Zin (13). Además, ella junto con Gilbert y otros colaboradores (14) han demostrado recientemente que en los países con un nivel de desarrollo bajo a moderado están desarrollando RP severa los recién nacidos más grandes y más maduros, en comparación con los países altamente desarrollados, demostrando que los programas de monitoreo y de “screening” de RP necesitan utilizar un criterio que sea apropiado para la población local.

Por lo tanto, es necesario erradicar “las prácticas inadecuadas” siempre y cuando nuestro objetivo sea revertir el problema de la retinopatía del prematuro y el desarrollo de la RP severa en recién nacidos más maduros. Esto conducirá a la disminución de los porcentajes de RP severa en los recién nacidos más pequeños y a la eliminación de la RP en aquéllos más grandes, nacidos con más de 29-30 semanas de gestación o con más de 1250-1750 gramos al nacer. Este es nuestro objetivo y entre todos podemos hacerlo realidad para muchos niños.

Neonatal care guidelines aimed to reducing severe retinopathy of prematurity and blindness (October/2007)

Introduction and meaning of the issue

Retinopathy of prematurity (ROP) is an abnormal development of the retina and of the vitreous occurring in premature infants. This is due to abnormal angiogenesis, in which the retinal blood vessels cannot grow or develop normally in premature newborns, often resulting in loss of vision and blindness.

Even when there were and still are difficulties with adequate statistics in ROP (ratios also show great inter-center and inter-nation variability), the ratio of severe visual impairment and blindness due to ROP in children 0-15 years old at schools for the blind has been known to be inversely related to child mortality rate, being much more higher in industrialized nations than in underdeveloped ones. Among the data collected from 1991 to 1996 in developing countries, with a definition and standard methods Gilbert and others (1) stated that the ratio of severe loss of vision and blindness due to ROP in children 0-15 years old in schools for the blind was 30% in Cuba, 18% in Chile and only 4% in Guatemala, with the highest incidence being associated to the best childlike mortality rate.

Of course a lot has occurred over these last 25-40 years in neonatal care. Gas mixers are easily available, as well as simple and exact oxygen analyzers, giving clinicians the chance of controlling and knowing the O₂ (FiO₂) dose. Oxygen saturation measured with pulse oxymetry (SpO₂) monitors became available in the 1980's, but its history is still being developed. Over the last 3-4 years a number of comments from editorials and several original articles have been published (3).

The meaning and impact of ROP are essential. Almost 4-5% of the survivors <1000 g are legally blind. A larger percentage suffers significant visual deterioration. If one accepts that many children leave the NICU with a serious visual deterioration every year, and with a life expectancy of about 70 years, it may be estimated that not thousands, but hundreds of thousands and perhaps millions of life-years with blindness are added to society every year. Severe ROP cannot only lead to blindness but is also associated to severe abnormalities in neurodevelopment. Children with severe ROP have worse long-term results than those with no visual disorders. ROP severity boosts the rates of severe disability from 4% to 20% upon ROP threshold, and more than half the infants with vision loss have severe disability as well. Some reports state that up to 77% of children who were premature and suffer vision loss will not be able to provide complete self-care, 50% will have incontinence issues, 43% motor disabilities, and 66% social-individual ability disorders, all of this 3 to 10 times more frequent than in controls with favorable vision (4). Finally, in almost all regions where data are obtained from schools for the blind, the ratio of severe visual impairment such as blindness due to ROP is much higher than any another cause (or than many mixed causes). ROP is the most common cause of blindness at these schools. This issue is also of huge importance in developing countries (2), where survival of newborns with low and very low weight is rising, and there is an increasingly greater amount of infants with severe ROP and/or with blindness that are forming part of the society. The saddest part is that many of them are "big" newborns (e.g. >27-28

weeks of gestation, or weighing >1250 grams), and the disease still occurs in many regions of the world in newborns of >32 weeks of gestation and weighing >1750 grams. Forty years ago this was the case in industrialized nations, where ROP no longer exists in these groups, while it continues being an issue in newborns with extremely low birth weight.

ROP ratios, statistics and monitoring

Unfortunately, in many of the NICUs around the world ROP ratios are unknown. Of course, if survival ratios are low in preterm babies, “ROP ratios will be low.” In many centers, but not all, newborns at risk are assessed properly. “Screening” or ocular evaluation should be carried out by means of a proper ophthalmologic examination, using a detailed protocol as mentioned below, and by trained ophthalmologists. At those neonatal units where the latter is not performed, inappropriate knowledge and understanding of what ROP ratios mean in treated newborns exist. ROP ratios in such units may be falsely low, which would give a misleading sensation of certainty towards the healthcare personnel, thus invalidating any comparison among the different units or different reports. Proper and timely monitoring is therefore essential in order to understand the meaning of the issue and if there is anything that may be done to improve the quality of care and lead to improved outcomes. Hence, every neonatal unit providing intensive care to pre-term infants should clearly know which is the ratio of *newborns assessed* versus the number eligible to monitoring (and those that should be monitored), aiming to a perfect “screening” ratio of 100%. Then, in order to get the true ROP ratios with significant and adequate statistics, the denominator should only include *newborns assessed*; the numerator should be the *number of children* with ROP (of different degrees).

Oxygen as a risk factor

The four factors clearly associated with ROP are prematurity, male gender, Caucasian, use of oxygen. Many factors have been implied but none has had a strong and clear association. These include use of indomethacin, vitamin E and A deficiency, permeable arterious duct, no breastfeeding, postnatal steroids, exposure to intense light, numerous blood transfusions, Candida sepsis, premature iron intake, use of erythropoietin (EPO), hypercarbia, and frequent apneas.

For years we have known that “a lot of oxygen” damages the retina. Now, we are aware about the impact of clinical practice and our actions and inactions relative to oxygen administration and monitoring in the development of severe ROP.

Neonatal oxygen has been recently considered hazardous for health (5). In addition to ROP, associated morbidities from excess oxygen include aging process, DNA impairment and cancer, bronchopulmonary dysplasia, prolonged hospitalization, infection, and brain developmental impairment or injury. Recently, we have shown that long-term results in the premature weighing <1250 grams improve when clinical practice focus into avoiding hyperoxemia and $SpO_2 >94\%$ (6). The ratio of severely affected infants, confirmed by Bayley’s test development rates (MDI <70), was lower (18% *versus* 26%) and the mean MDI score was significantly higher (89.2 ± 18.5 vs 80.2 ± 18.3 ; $p = 0.02$) in newborns treated with a lower range of SpO_2 to avoid hyperoxia. Within a same hospital center, this study is the first one to provide detailed monitoring of the premature managed with lower SpO_2 compared to those with higher SpO_2 levels. This confirms that no worse outcomes are achieved when focusing to avoid hyperoxemia; superior results are interesting and need further evaluation.

ROP severity and the need of laser therapy may be reduced by using a proper pulse and oxygen monitoring device (3,7,8); by providing education to those responsible for neonatal healthcare, and by using clinical guidelines on careful administration of O₂ since birth, aimed to avoid hyperoxemia and SpO₂ ranges of 85-93% in newborns requiring supplementary oxygen (7-12). Moreover, we have recently reported that an SpO₂ of 85-93% and a similar educational process, are not only associated to a drop in RP ratios, but also to improvement of other outcomes, such as DBP and long-term results (5). Therefore, O₂ management should be carefully adjusted (but not restricted or shortened) to prevent hyperoxemia and variable episodes of hyperoxia and retinal hypoxia.

Guidelines for oxygen delivery and monitoring in pre-term infants to reduce severe retinopathy of prematurity and blindness

If we are committed to preventing at least some cases of RP, a process of education and implementation of guidelines needs to be implemented in each unit to accomplish changes in clinical practice, since this is associated with a clinically significant impact in preventing some of the most severe cases of RP. The goal is to avoid hyperoxemia and avoid wide variations between hyperoxemia-hypoxemia. The different important steps for clinical practice include:

A: Delivery room

1. Care aimed to preventing hyperoxemia must start at delivery room.
2. Fetuses are exposed to normal saturation for proper oxygenation during intra-uterine life, which is about 75%.
3. During transition to neonatal life, oxygen saturation must increase, but this does not need to occur in 20 seconds or 1 minute. Normal term infants take 3 and up to 10 minutes to reach a >95% saturation breathing room air (FiO₂ 0.21).
4. Newborns are not supposed 'to look pink' during the first few minutes of life, and 'pure oxygen' should be avoided at the initiation of neonatal resuscitation since it is toxic even for a short time after delivery.
5. Administration of supplemental oxygen should only be used if truly necessary, following the guidelines below.
6. Mixing of gases (air and oxygen) should be possible, and the dose (concentration; i.e.: FiO₂) of supplemental oxygen the infant is receiving should be known.
7. Measurement of "blood oxygenation levels" should take place as best as possible. Today, this can be done with accurate and state of the art pulse oximetry monitors (SpO₂ monitors).
8. Whenever an infant is intubated, inhaled gas should be warmed and humidified.

B: Daily “minute to minute” management

(in NICU, transportation, operating room, diagnostic testing, and others)

1. Measure FiO_2 every time oxygen needs to be given to preterm infants.
2. Never use “pure oxygen” (100%, FiO_2 1.0) unless it is really proven necessary.
3. Monitor with accurate SpO_2 monitors the saturation values in each preterm infant receiving oxygen therapy.
4. Never administer supplemental oxygen to a preterm infant just because the infant is breathing “a little fast” or is making any grunting or gets “pinker” when being given supplemental oxygen. Always document whenever you need to give supplemental oxygen due to an abnormally low SpO_2 reading.
5. SpO_2 monitors were developed for detection of hypoxemia and are of no value for detecting hyperoxemia.
6. We don't really know what the best or ideal SpO_2 level is, and we may disagree if the target SpO_2 value for decreasing FiO_2 should either be of 93% or 96% or some other ratio. However, we must try to avoid hyperoxemia at all cost; and this includes not allowing the SpO_2 monitor read >93-95% when a preterm infant is breathing supplemental oxygen.
7. Preventing hyperoxemia is NOT the same as allowing hypoxemia. HIGH SpO_2 and HIGH FiO_2 when not needed are practices with increased risk which can, and should, be avoided.
8. Manual ventilation in an intubated or non-intubated infant should not be done with gas flowing into a breathing bag directly from wall oxygen flowmeter (i.e. 100% or FiO_2 1.0). For many reasons, like intubation in the delivery room, “deterioration” in NICU, change of ET tube, severe apnea and others, manual ventilation may be necessary. However, we must remind ourselves that the gas “from the wall” is ‘pure oxygen’ and is both *cold* and *dry*.
9. Use of an accurate SpO_2 monitor with preset low and high alarms, which must never be turned off.
10. Aim for a target SpO_2 range wide enough for smaller likelihood of frequent changes and “chasing SpO_2 values”.
11. Do not aim for “normal” SpO_2 values (i.e.: >95%) in preterm infants breathing supplemental oxygen. These are “high” SpO_2 levels which are unnecessary and very likely detrimental.
12. When a premature infant is breathing O_2 , and the SpO_2 is 96%-100%, the PaO_2 may be greater than 90 mmHg.
13. “Acceptable” SpO_2 ranges in preterm infants requiring supplemental oxygen are about 85% for low target and alarm settings, and 93-94% for high target and alarm settings. Always turn down (“slowly”) the FiO_2 when SpO_2 is >95% in a preterm infant breathing supplemental oxygen. If saturation remains at >95% at room air (FiO_2 0.21), this indicates the infant does not need supplemental oxygen.

These practices have been associated to a significant drop in neonatal rates of RP, with no evidence of increased mortality or worse short-term neurological outcome. We must collaborate to improve the educational process of neonatal healthcare providers, and to be part of a change in clinical practice aiming to avoid high SpO_2 and hyperoxia while not letting hypoxemia occur in newborns receiving O_2 . Our clinical trials and observations have shown us that in many instances, what we see in routine practice may not be as important

as what we don't see. This may apply to what happens to many babies in delivery rooms or NICU's around the world in relation to oxygen dose, oxygenation and RP. Today, we can and should change our culture and modify the knowledge:care ratio, changing our clinical practice.

The increasing problem of retinopathy of prematurity has been well described by Andrea Zin (13). Additionally, she and other collaborators, together with Gilbert (14), have recently shown that larger, more mature infants are developing severe ROP in countries with low/moderate levels of development compared to highly industrialized nations, thus proving that ROP screening programs need to use appropriate criteria according to their local population.

It is therefore necessary to eradicate 'bad practices' if we are to reverse the increasing issue of retinopathy of prematurity and the development of severe RP in mature infants. This will lead to a drop in the rate of severe RP in the smaller surviving preterm infants and to the elimination of RP in larger preterm infants, born at >29-30 weeks gestation, or weighing >1250-1750 g at birth. This is our goal, and all of us working together may turn this into reality for many children in the near future.

Referencias / References:

1. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997; 350:12-4.
2. Quinn GE. Retinopathy of prematurity in Brazil: an emerging problem. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):191-193
3. Sola A, Chow L, Rogido MR. Pulse oximetry in neonatal care in 2005. A comprehensive state of the art review *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 266–80.
4. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM, Dobson V, Tung B, McClead RE, et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. On Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics* 2000;106:998-1005.
5. Sola A, Deulofeut R, Rogido M. Oxygen as a neonatal health hazard: call for détente in clinical practice. *Acta Pædiatrica* 2007;96: 801–812
6. Deulofeut R, Critz A, Adam-Chapman I, Sola A. Avoiding Hyperoxia in infants ≤ 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatology* 2006; 26: 700–5.
7. Chow LC, Wright KW, Sola A, for the 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. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopathy of prematurity and oxygen therapy: a changing relationship. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 48–63.
9. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res* 1994; 36: 724–31.
10. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 82–7
11. Wright KW, Sami D, Thompson L, Ramanathan R, Joseph R, Farzavandi S. A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:78-84
12. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10(5):445-8.
13. Zin A. The increasing problem of retinopathy of prematurity. *Community Eye Health*. 2001;14(40):58-9
14. Gilbert G, Fielder A, Gordillo A, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, Zin A and on behalf of the International NO-ROP Group Characteristics of Infants With Severe Retinopathy of Prematurity in Countries With Low, Moderate, and High Levels of Development: Implications for Screening Programs. *PEDIATRICS* 2005;115:e518–e 525.

Sin límites a la vista

Allergan Eyecare está enfocado al futuro, incluyendo innovaciones en el tratamiento de enfermedades de la retina. Por más de cinco décadas hemos contribuido a definir el panorama del cuidado de los ojos.

Continuaremos dedicados a la investigación y al desarrollo en el campo de la visión, sin nunca perder de vista todas las vidas que podemos ayudar a lo largo del camino.



 **ALLERGAN**
eyecare
Retina