

F.J. de la Cruz Bértolo<sup>1</sup>, C.R. Pallás Alonso<sup>2</sup>, P. Tejada Palacios<sup>3</sup>

*An Esp Pediatr 1999;50:156-160.*

### Cribado para la retinopatía de la prematuridad: ni son todos los que están, ni están todos los que son

En la década de los 80 se comienza a apreciar un incremento en la incidencia de retinopatía de la prematuridad (ROP), en probable relación con el aumento de la supervivencia de los grandes inmaduros. Se habla, incluso, de una segunda epidemia de ceguera como consecuencia de la ROP<sup>(1)</sup>. No se conocía, entonces, la evolución de los ojos de niños tan inmaduros y tampoco se disponía de información contrastada sobre efectividad y seguridad de las distintas opciones terapéuticas.

En 1988, aparece publicado el primer informe con resultados preliminares del grupo cooperativo CRYO-ROP<sup>(2)</sup>: un estudio multicéntrico donde participaron 9.750 niños con peso igual o inferior a 1.250 g, procedentes de 77 hospitales norteamericanos durante los años 1986-1987. El grupo CRYO-ROP ha proporcionado datos determinantes sobre la historia natural de la enfermedad y sobre la efectividad del tratamiento con crioterapia. En el marco de este estudio, se realizó un ensayo clínico donde se valoraba, 3 meses después del diagnóstico, a los pacientes con retinopatía grave, es decir, aquéllos que cumplían criterios de tratamiento, y se comparaba el aspecto del fondo de ojo en un grupo de ojos tratados con crioterapia y en un grupo no intervenido. El 43% de los ojos no tratados presentaba un resultado desfavorable, frente a un 22% de los ojos tratados con crioterapia. A la vista de estos resultados preliminares parecía que, por fin, se podía proponer un tratamiento que mejorase el pronóstico visual de los niños afectados de estadios avanzados de ROP si se diagnosticaban en fase precoz. Sobre este estudio, donde se ponía de manifiesto la efectividad de la intervención, se fundamentó la instauración de protocolos de cribado para identificar, en el corto período de la vasculogénesis, los casos de ROP tributarios de tratamiento.

Prácticamente en todos los centros de neonatología se establecieron criterios de peso y edad gestacional (EG) y criterios clínicos para seleccionar el grupo de recién nacidos a quién se debía proponer revisiones del fondo de ojo<sup>(3-5)</sup>. Algunas sociedades profesionales emitieron recomendaciones a este efecto<sup>(6,7)</sup>. Como hasta ese momento sólo excepcionalmente se habían aplicado protocolos sistemáticos de exploración, el conocimiento

de la historia natural de la enfermedad resultaba limitado, para poder fijar criterios que permitiesen identificar con seguridad el grupo de niños que llegaría a desarrollar ROP grave. Ante la duda se establecieron grandes márgenes de seguridad, para no perder ningún niño con ROP avanzada a quién se pudiese ofrecer tratamiento. Los criterios de participación en los programas de cribado para la ROP fueron bastante heterogéneos en los distintos centros, pero prácticamente en todos los casos se incluía a los recién nacidos menores de 1.500 g.

Desde entonces se han realizado fondos de ojo a cientos de miles de niños. Cada centro puede hoy evaluar los resultados obtenidos con su propio protocolo, y describir para distintas categorías de niños las consecuencias de haber participado en un programa de cribado. Asimismo, recientemente se han publicado nuevos resultados del estudio CRYO-ROP sobre el seguimiento a los cinco años de los participantes que aportan elementos determinantes sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento, así como sobre la historia natural de la enfermedad. Quizás actualmente, se disponga ya de la información suficiente para identificar qué grupo de niños se puede beneficiar realmente de la existencia de estos programas y en qué medida.

Habitualmente se utiliza la clasificación internacional de la ROP (ICROP) para documentar los hallazgos de la exploración, según localización en la retina (zona más posterior), gravedad (estadio más avanzado), extensión (número de sectores horarios), y presencia de enfermedad "plus"<sup>(8)</sup>. Esta clasificación es descriptiva y se suele reagrupar y simplificar para obtener una clasificación pronóstica (Tabla I) a partir de las categorías utilizadas en el estudio CRYO-ROP.

La incidencia y la gravedad de la retinopatía aumentan con la inmadurez. La variabilidad de los datos disponibles suele poder explicarse por las diferentes distribuciones de peso, edad gestacional y supervivencia de las poblaciones estudiadas, por los diferentes protocolos de exploración (inicio, frecuencia y técnica), y por la escasa fiabilidad y reproducibilidad de las mediciones en el fondo de ojo. Se estima que entre el 20 y el 60% de los menores de 1.500 g tienen algún grado de retinopatía. A mayor peso al nacer, menor incidencia de ROP grave: del 10 al 70% en <750 g; del 5 al 30% en 750-999g; del 2 al 14% en 1.000-1.250 g. La frecuencia de ROP grave también disminuye al aumentar la edad gestacional: del 7 al 50% en < 28 semanas; del 1 al 11% en 28-31 semanas<sup>(4,5,9)</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Epidemiología Clínica. <sup>2</sup>Servicio de Neonatología. <sup>3</sup>Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Edificio Materno-Infantil, Madrid.

Correspondencia: Dra. C.R. Pallás Alonso. Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Edificio Materno-Infantil, Cta. Andalucía km. 5,4 - 28041 Madrid.

Tabla I Definiciones de retinopatía de la prematuridad (ROP) en fase aguda

Clasificación Pronóstica	Clasificación CRYO-ROP (2)	Clasificación ICROP (8)
No ROP	No ROP	No se encontró ROP en ninguna exploración
ROP leve	ROP menos-que-pre-umbral	Zona 2, estadios 1 ó 2 Zona 3, estadios 1,2,3
ROP moderada	ROP preumbral	Zona 1, estadios 1,2,3 menos-que-umbral Zona 2, estadio 3, menos-que-umbral
ROP grave	ROP umbral	Zona 1 ó 2, estadio 3, con extensión de 5 sectores contiguos u 8 acumulados, y presencia de enfermedad "plus"

*ROP: retinopatía de la prematuridad.  
CRYO-ROP: estudio multicéntrico norteamericano (2).  
ICROP: clasificación internacional de la ROP en fase aguda (8).*

### Beneficios y perjuicios de los programas de cribado para los niños con ROP leve.

¿Qué beneficios han podido obtener los niños diagnosticados de ROP leve por participar en un programa de cribado? La retinopatía en estadios 1 y 2 regresa espontáneamente y por lo tanto estos, niños no han recibido ningún tratamiento. La única intervención que se les puede ofrecer es el seguimiento oftalmológico a largo plazo para detectar anomalías oculares y de la visión.

La ambliopía, los defectos de refracción y el estrabismo se han asociado consistentemente con un antecedente de retinopatía. Se considera que la presencia de ROP en fase aguda incrementa el riesgo de mal pronóstico visual. Este incremento de riesgo puede atribuirse, principalmente, a los casos más graves de retinopatía. En efecto, desde hace decenios, la literatura refiere más complicaciones oculares y más graves en niños con antecedente de retinopatía en estadios avanzados<sup>(10)</sup>. Sin embargo, son escasos y recientes los trabajos publicados que desglosan la evolución según el estadio de ROP en fase aguda<sup>(11-17)</sup>. Estos trabajos difieren en cuanto a población estudiada, momento o técnica de la revisión ocular y resultados obtenidos. La evolución de los ojos con diagnóstico de retinopatía leve con respecto a los ojos donde no se detectó retinopatía en ninguna exploración en fase aguda puede resumirse como sigue: no se encuentran diferencias en incidencia de miopía o miopía magna a los cinco años<sup>(17)</sup>; el estrabismo está presente al año de vida en un 5% de los ojos sin ROP y en un 10% de los ojos con ROP leve<sup>(16)</sup>; no se encuentran diferencias en visión binocular, ni en agudeza visual a los 5 ó 7 años<sup>(14)</sup>; los niños con estadio 2 podrían tener una agudeza visual un poco peor que los Estadio 1 o los

No ROP<sup>(15)</sup>. A la vista de esta información se puede asumir que la ROP leve no incrementa de manera consistente el riesgo de padecer cualquiera de las anomalías de la visión citadas.

Por otro lado, parece confirmarse que el grupo de recién nacidos de muy bajo peso tiene un alto riesgo de presentar problemas visuales, que no sólo se justifica por la presencia de ROP. Los menores de 1.500 g representan el 1% de los nacidos vivos, pero contribuyen con un 17,5% a los casos de trastornos graves de la visión. El riesgo de tener una afectación grave de la visión puede ser 26 veces mayor en los niños con muy bajo peso frente a los niños con peso mayor de 2.500 g. La presencia de ROP sólo explicaría un 6% de los trastornos graves<sup>(18)</sup>. Los niños con lesiones parenquimatosas cerebrales o problemas neurológicos constituyen otra categoría de pacientes con riesgo elevado para problemas visuales<sup>(19)</sup>. Además de trastornos graves, los niños de muy bajo peso tienen un riesgo mayor de padecer secuelas menores de la visión, tales como agudeza reducida, déficit de sensibilidad al contraste y a los colores, defectos de campo, y los más conocidos defectos de refracción y estrabismo.

Teniendo en cuenta todas las consideraciones anteriores, los niños identificados como ROP Leve parecen obtener un beneficio limitado de los programas de cribado, ya que su riesgo de desarrollar problemas visuales no es muy superior al de los menores de 1.500 g que no presentaron ROP. Sin embargo, a la vista de los datos expuestos si parece justificado, tras el alta hospitalaria, un seguimiento oftalmológico cuidadoso en todo recién nacido menor de 1.500 g independientemente de si presentó ROP leve o no ROP. Actualmente, se dispone de poca información a la hora de elegir como estrategia de detección de problemas visuales en niños de muy bajo peso entre un programa específico de seguimiento y las actividades de prevención para el niño sano desarrolladas en Atención Primaria.

¿Qué perjuicios se han podido causar a los niños diagnosticados de ROP leve? Evidentemente se les ha sometido a repetidas exploraciones oftalmológicas relativamente agresivas por la indentación escleral y, en ocasiones, han podido presentar intolerancia digestiva, rubor cutáneo e incluso pausas de apnea en relación con el ciclopléjico utilizado. Sorprende el escaso interés, recogido en la bibliografía, por los efectos indeseables de la exploración del fondo de ojo para el cribado de la ROP visto que no son infrecuentes en la práctica clínica<sup>(20-22)</sup>. Merece, además, consideración la carga añadida de sufrimiento a los padres de estos niños por informarles del diagnóstico de ROP Leve<sup>(23,24)</sup>. Se puede considerar gratuita porque el diagnóstico de ROP leve no debería modificar sustancialmente la evolución o la atención recibida por estos niños.

En resumen, con el diagnóstico de ROP leve, por una parte, no se ha proporcionado beneficio alguno al niño o a los padres, y por otra, se han consumido recursos económicos, tiempo de exploración y tiempo de los médicos para informar a los padres sobre la enfermedad e intentar tranquilizarles acerca de su evolución. Se han generado molestias a los pacientes y efectos secundarios indeseables y se ha incrementado el sufrimiento

to de los padres. Se puede destacar quizás como único aspecto positivo de la experiencia acumulada con estos niños el haber completado el conocimiento de la evolución de la enfermedad lo que probablemente y en último término, como se comentará más adelante, permitirá modificar con mayor seguridad los criterios de cribado con el consiguiente posible beneficio para otros niños y para la atención sanitaria en el futuro.

### **Beneficios y perjuicios de los programas de cribado para los niños con ROP moderada o grave.**

**¿Qué beneficios han podido obtener los niños identificados con ROP moderada o grave en el cribado?** Los casos de ROP grave se tratan con crioterapia y últimamente con láser. Según los últimos resultados publicados por el grupo CRYO-ROP<sup>(25)</sup> a los 5 años y medio de seguimiento, la reducción absoluta del riesgo de tener un ojo ciego o con muy mala agudeza visual es de 12% (intervalo de confianza al 95 por ciento - IC95- entre 3% y 21%): 53% en los tratados frente a 65% en los no tratados. Se puede decir que para lograr el beneficio de evitar un ojo ciego o con muy mala agudeza visual se estima necesario tratar 9 niños diagnosticados de ROP grave (IC95 entre 5 y 31). La magnitud del efecto quizás sea menor de lo esperado por los resultados preliminares, pero a los cinco años y medio de seguimiento, la intervención con crioterapia proporciona un beneficio de manera consistente.

Por otra parte, se ha podido ofrecer a los niños con ROP moderada o grave un seguimiento oftalmológico exhaustivo que permite el diagnóstico y tratamiento precoz de distintos problemas oculares para los que tienen un riesgo muy superior al de los demás niños con muy bajo peso al nacer<sup>(26,27)</sup>.

**¿Qué perjuicios se han podido causar a los niños identificados con ROP moderada o grave?** Han sufrido los mismos efectos indeseables en relación con la exploración del fondo de ojo que los niños con ROP Leve. Pero además, según se refiere en los últimos resultados publicados<sup>(25)</sup>, en el grupo de niños tratados con crioterapia existe una proporción menor de niños con buena agudeza visual (Snellen: 20/40 o mejor): 13% frente a 20% en los no tratados. Esta reducción de 6,6% no es consistente pero sí inesperada. Parece ser que la reducción de ceguera que se consigue en el tratamiento con crioterapia, es a costa de una reducción en el número de ojos con muy buena agudeza visual. Ante la posibilidad de que se confirme que la crioterapia no es inofensiva y mientras no se disponga de más información, su indicación debe continuar siendo muy estricta y limitarse a los casos de ROP grave, a sabiendas de que la mayoría de los ojos con ROP moderada tienen buen resultado estructural y, probablemente, buena función<sup>(28)</sup>.

**En resumen, los niños diagnosticados de ROP moderada o grave** deben ser objeto de un seguimiento oftalmológico exhaustivo, por presentar anomalías oculares y de la visión con una frecuencia muy superior a los demás de muy bajo peso. Los casos de ROP grave pueden ser tratados con una intervención

de probada efectividad. La potencial limitación de la buena agudeza visual en los niños tratados con crioterapia restringe la indicación de este tratamiento a los pacientes con peor pronóstico, es decir, a los diagnosticados de ROP grave. Estas consideraciones deberán ser revisadas a medida que se publiquen datos de seguimiento a más largo plazo.

### **¿Qué niños deben participar en los programas de cribado para la ROP?**

A la vista del resultado de las tres maniobras de un programa de cribado para la ROP, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, no parece justificado fijar como objetivo del programa el diagnóstico de todos los casos de ROP leve. Se dispone, actualmente, de datos sobre los pacientes que participaron en los programas de cribado con los criterios establecidos a finales de los 80 y principios de los 90. Esta información, junto a los resultados de estudios de seguimiento permite revisar los criterios de elegibilidad, de modo que los programas de cribado sigan identificando todos los casos de ROP moderada o grave y permitan reducir el número de niños explorados durante el ingreso hospitalario. Intentar diagnosticar todos los casos de retinopatía, sólo parece justificado en el marco de trabajos de investigación orientados a aportar nuevos conocimientos sobre la evolución de la enfermedad, sus factores de riesgo o sus secuelas.

En 1995 y 1997, respectivamente, las sociedades de Pediatría y Oftalmología británicas y norteamericanas actualizaron sus recomendaciones<sup>(29,30)</sup>. En ambos casos se proponen modificaciones de los criterios previos de entrada en los programas de cribado. Ulteriormente se han publicado trabajos que confirman la oportunidad de la actualización<sup>(31)</sup>, cuestionan las modificaciones<sup>(32)</sup> o contienen nuevas propuestas<sup>(33,34)</sup>. La aplicación de los nuevos criterios conlleva una reducción notable en el número de niños explorados sin perder ningún caso de ROP moderada o grave.

En el Hospital 12 de Octubre se ha aplicado un protocolo para el cribado de la ROP desde 1990<sup>(5)</sup>. Se ha realizado fondo de ojo a todos los recién nacidos menores de 1.500 g y a todos los menores de 34 semanas de EG. A los recién nacidos entre la 34 y la 36 semanas se les ha explorado el fondo de ojo si habían recibido suplemento de oxígeno más de 24 horas. Con estos criterios se han explorado más de mil niños en nueve años. Todos los casos de ROP moderada o grave han tenido un peso al nacer inferior o igual a 1.200 g, o una edad gestacional menor o igual a 29 semanas. Por encima de estos valores de peso y edad gestacional se encontraban más del 60% de los niños que cumplían los criterios de exploración, ninguno con ROP moderada o grave y sólo la sexta parte de los niños con ROP leve (9% de los estadio 2 y 20% de los estadio 1)<sup>(34)</sup>.

Después de considerar estos datos en el contexto del conocimiento actual, se ha decidido modificar los criterios de exploración del fondo de ojo del programa de cribado de la ROP en el Servicio de Neonatología. Para establecer los límites de peso y edad gestacional, se ha considerado la fiabilidad de estos parámetros, es decir, en qué medida son reproducibles las determi-

naciones de peso y edad gestacional. Se ha adoptado un margen de seguridad, obviamente mayor para la edad gestacional que para el peso, con respecto a los valores de los niños menos inmaduros o más grandes observados entre los casos de ROP moderada o grave de nuestra serie. Por ejemplo con los criterios revisados, participarían en el programa de cribado para la ROP del Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre los nacidos con peso inferior o igual a 1.250 g o edad gestacional inferior o igual a 30 semanas además de aquellos que por su gravedad clínica el médico responsable del niño decida incluir. El uso de estos criterios reduce en un 50% el número de niños explorados, y evita exploraciones que no proporcionan ventaja alguna. Se estima que sólo un 5% de los niños con ROP Leve, estadio 2, y un 10% de los estadio 1 no serán diagnosticados en fase aguda, no obstante, todos estos niños serán explorados durante el seguimiento oftalmológico. Se logra, de esta manera un uso más eficiente de los recursos y en particular del tiempo de trabajo del oftalmólogo.

Algunos autores proponen actualmente criterios similares<sup>(33-35)</sup>, sin embargo, no creemos que sean aplicables sin más consideraciones a otros centros. Idealmente, antes de establecer unos criterios cada centro debería poder analizar sus datos e identificar cual es realmente su grupo de riesgo para ROP grave, teniendo en cuenta que, como en todos los programas de cribado, existirán casos inesperados que, excepcionalmente, escapen a los criterios establecidos<sup>(33,36,37)</sup>.

Desde hace tiempo, se asume que el principal determinante de la aparición de retinopatía en el periodo neonatal es la inmadurez. Pero, además, la gravedad del paciente y factores dependientes de la práctica clínica se relacionan consistentemente con el desarrollo de la ROP<sup>(38-41)</sup>. Más allá del uso inapropiado del oxígeno, responsable de la llamada primera epidemia de ROP, cabe citar, a título de ejemplo, que en pacientes con las mismas características, el número de transfusiones administradas puede incrementar la frecuencia y gravedad de la ROP<sup>(41-43)</sup>. Según esta observación, las diferentes políticas de transfusiones de los distintos centros pueden incidir en la frecuencia y gravedad de la ROP. Es decir, que con los mismos estándares de calidad la variabilidad en la práctica clínica puede determinar cambios en la aparición de ROP. Por otro lado, en países de Latinoamérica y Europa del Este, con rentas intermedias y donde los cuidados a los grandes prematuros, por limitaciones de recursos económicos, no siempre se corresponden con los estándares de calidad establecidos, se ha observado un incremento en la frecuencia de ROP y una distribución diferente a la que se observa allí donde se cumplen los estándares (algunos autores denominan a este fenómeno la tercera epidemia de ROP)<sup>(44)</sup>. Se refieren los ejemplos de Lituania, donde el 50% de los niños que requieren tratamiento por retinopatía pesan más de 1.500 g y el de Hungría donde algunos de los niños tratados pesaban más de 2.000 g al nacer<sup>(45)</sup>. Con estos ejemplos se refuerza la idea de que el comportamiento de la retinopatía de la prematuridad no es uniforme: las características de los niños y los cuidados postnatales pueden determinar su frecuencia y gravedad

en los distintos centros y su distribución en la población.

Por lo tanto, los criterios para seleccionar a los participantes en programas de cribado para la ROP han de elaborarse a partir de los resultados obtenidos con los programas vigentes. No cabe hacer recomendaciones si no es en un contexto que tenga en consideración la variabilidad de la práctica clínica.

No se han tratado aquí aspectos relevantes de los programas de cribado, tales como los criterios clínicos de exploración, cuándo y cómo se debe explorar, qué tratamiento utilizar, cuándo y cómo realizar el seguimiento oftalmológico. Todos están siendo revisados actualmente y merecen ser tratados con detenimiento. El objetivo de estas consideraciones es animar a que cada centro, a la vista de los resultados de su programa de cribado, revise y adopte criterios de exploración en sintonía con su práctica clínica, y compruebe si se puede reducir el número de niños a los que se está sometiendo a una exploración que conlleva inconvenientes ciertos. El tiempo ahorrado por oftalmólogos expertos al disminuir el número de exploraciones, podría quedar a disposición de niños de centros más pequeños, donde no se disponga de oftalmólogos entrenados para el diagnóstico de la ROP. Sería de interés comunicar los casos anecdóticos de retinopatía que se salen de los criterios de cribado, para seguir investigando determinantes de la enfermedad diferentes del peso y la edad gestacional.

En la experiencia de distintos centros comprometidos con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con retinopatía de la prematuridad en los países con cuidados neonatales más avanzados, se va delimitando un grupo de alto riesgo para la ROP grave, ( $\leq 1.250$  g o  $\leq 30$  semanas). Los programas de cribado han demostrado que se puede mejorar la salud de los niños afectados, y reducir los costes de su asistencia sanitaria. Ineludiblemente, se debería ofrecer a estos niños una asistencia sanitaria que reúna las mejores condiciones para un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la ROP. El cuidadoso registro de la información clínica y su juiciosa interpretación en el contexto de los estudios más válidos disponibles, permite fundamentar y articular la actuación clínica, reduciendo la incertidumbre sobre los resultados e incrementando la eficiencia de los programas de cribado para la retinopatía de la prematuridad.

## Bibliografía

- 1 Gibson-DL, Sheps-SB, Schechter-MT, Wiggins-S, McCormick-AQ. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989; **83**:486-492.
- 2 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; **106**:471-479.
- 3 Clark-DI, O'Brien-CO, Weindling-AM, Saeed-M. Initial experience of screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1992; **67**:1233-1236.
- 4 Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L, Lennerstrand G. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993; **77**:417-423.

- 5 Pallás CR, Tejada P, Medina MC, Martín MJ, Orbea C, Barrio MC. Retinopatía del prematuro: nuestra experiencia. *An Esp Pediatr* 1995; **42**:52-56.
- 6 Royal College of Ophthalmologists. Screening for retinopathy of prematurity. Report of a working party of the British Association of Perinatal Medicine and the Royal College of Ophthalmologist, 1990.
- 7 American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical considerations in the use of oxygen. In: Guidelines for Perinatal Care. 3rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1992: 201-203.
- 8 The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; **102**:1130-1134.
- 9 Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, Levene MI. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* 1988; **2**:1235-1238.
- 10 Keith CG, Kitchen WH. Ocular morbidity in infants of very low birth weight. *Br J Ophthalmol* 1983; **67**:302-305.
- 11 Cats BP, Tan KE. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; **26**:271-275.
- 12 Page JM, Schneeweiss S, Whyte HE, Harvey P. Ocular sequelae in premature infants. *Pediatrics* 1993; **92**:787-790.
- 13 Robinson R, O'Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1993; **77**:91-94.
- 14 Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 2) Binocular function. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; **74**:294-296.
- 15 Darlow BA, Clemett RS, Horwood LJ, Mogridge N. Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500 g and screened for retinopathy of prematurity: visual outcome at age 7-8 years. *Br J Ophthalmol* 1997; **81**:935-940.
- 16 Bremer DL, Palmer EA, Fellows RR, Baker JD, Hardy RJ, Tung B, Rogers GL. Strabismus in premature infants in the first year of life. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1998; **116**:329-333.
- 17 Quinn GE, Dobson V, Kivlin J et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1998; **105**:1292-1300.
- 18 Crofts BJ, King R, Johnson A. The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *Br J Ophthalmol* 1998; **82**:9-13.
- 19 Pinto Martin JA, Dobson V, Cnaan A, Zhao H, Paneth NS. Vision outcome at age 2 years in a low birth weight population. *Pediatr Neurol* 1996; **14**:281-287.
- 20 Dhillon B, Wright E, Fleck BW. Screening for retinopathy of prematurity: are a lid speculum and scleral indentation necessary? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993; **30**:377-381.
- 21 Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996; **80**:425-428.
- 22 Slevin M, Murphy JF, Daly L, O'Keefe M. Retinopathy of prematurity screening, stress related responses, the role of nesting. *Br J Ophthalmol* 1997; **81**:762-764.
- 23 Fielder AR, Levene MI. Screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1992; **67**:860-867.
- 24 Geh V. An audit of the 1995 Royal College of Ophthalmologists guidelines for screening for retinopathy of prematurity [letter]. *Eye* 1997; **11**:434-435.
- 25 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol* 1996; **114**:417-424.
- 26 Quinn GE, Dobson V, Repka MX et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1992; **99**:329-340.
- 27 Dobson V, Quinn GE, Saunders RA et al. Grating visual acuity in eyes with retinal residua of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1995; **113**:1172-1177.
- 28 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. *Arch Ophthalmol* 1994; **112**:903-912.
- 29 The report of a Joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. *Early Hum Dev* 1996; **46**:239-258.
- 30 Joint Statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1997; **100**:273.
- 31 Wright K, Anderson ME, Walker E, Lorch V. Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the managed care era? *Pediatrics* 1998; **102**:31-34.
- 32 Fleck BW, Wright E, Dhillon B, Millar GT, Laing IA. An audit of the 1995 Royal College of Ophthalmologists guidelines for screening for retinopathy of prematurity applied retrospectively in one regional neonatal intensive care unit. *Eye* 1995; **9**:31-35.
- 33 Goble RR, Jones HS, Fielder AR. Are we screening too many babies for retinopathy of prematurity? *Eye* 1997; **11**:509-514.
- 34 De la Cruz FJ, Pallás CR, Tejada P et al. Screening criteria for retinopathy of prematurity. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1998; **3** (suppl 1):16.
- 35 Fledelius HC. Retinopathy of prematurity in Denmark. Epidemiological considerations and screening limits. *Eur J Ophthalmol* 1996; **6**:183-186.
- 36 Cats BP, Tan KE. Unexpected occurrence of retinopathy of prematurity: is there a need for custom-made screening procedures? *Acta Paediatr Scand* 1987; **76**:751-753.
- 37 Jandek C, Kellner U, Kossel H, Bartsch M, Versmold HT, Foerster MH. Retinopathy of prematurity in infants of birth weight > 2000 g after haemorrhagic shock at birth. *Br J Ophthalmol* 1996; **80**:728-731.
- 38 Prendiville A, Schulenburg WE. Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1988; **63**:522-527.
- 39 Darlow BA, Horwood LJ, Clemett RS. Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; **6**:62-80.
- 40 Gallo JE, Jacobson L, Broberger U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 1993; **82**:829-834.
- 41 Cooke RW, Clark D, Hickey Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1993; **152**:833-836.
- 42 Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CFM. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997; **156**:465-470.
- 43 Pallás CR, de la Cruz FJ, Tejada P, Olmedo I, Medina MC, Orbea C. Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1996; **1**(suppl 1):328.
- 44 Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of