

### 32. Salud Humana

## Prevalencia de Retinopatía del Prematuro y Factores de Riesgo asociados en un hospital universitario

**AUTORES:** Torres Duarte, Osvaldo Miguel; Castillo Benítez, Verónica Elisa; Pozzi, Sara; Miers Granada, Gloria Rossana; González, Luis Bernardo; Cárdenas, Rocío

**Afiliación Institucional:** Universidad Nacional de Asunción

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de la Retinopatía del Prematuro (ROP), así como los factores de riesgo asociados y características epidemiológicas de niños que nacieron prematuros en un hospital escuela.

**METODOLOGÍA:** Estudio de diseño retrospectivo con componente analítico. Se realizó una revisión de fichas clínicas de una serie de prematuros ([peso al nacer (PN)  $\leq$  1.750 g y/o  $\leq$  34 semanas de edad gestacional (EG)] con o sin factores de riesgo asociados (administración de oxígeno, asistencia respiratoria mecánica, embarazo múltiple, falta de maduración pulmonar, restricción del crecimiento intrauterino, desnutrición post natal, sepsis, hemorragias intraventriculares, antibioticoterapia y/o transfusiones sanguíneas) nacidos en un hospital escuela entre enero 2015 a agosto 2017. Se evaluó el PN, EG, grado de ROP, necesidad de tratamiento y factores de riesgo asociados.

**RESULTADOS:** Fueron evaluadas 181 fichas de pacientes prematuros que nacieron entre enero de 2015 a julio de 2017 en un hospital escuela. La EG promedio fue de 30,17 (DE  $\pm$  2,52) semanas, el PN promedio fue de 1576,29 (DE  $\pm$ 456,42) gramos. Se constataron los siguientes Factores de Riesgo asociados: 95 (52,48%) recibieron oxigenoterapia, 70 (38,67%) asistencia respiratoria mecánica, 68 (37,56%) presentaron restricción del crecimiento intrauterino, 53 (29,28%) distress respiratorio, 50 (27,62%) requirieron antibioticoterapia, 40(22,09%) presentaron enfermedad de membranas hialinas, 36 (19,88%) sepsis neonatal, 23 (12,7%) fueron embarazos gemelares y 15 (8,28%) presentaron patologías cardíacas asociadas. 16 (8,83%) pacientes desarrollaron algún grado de ROP, de los cuales 10 (62,25%) fue de estadio I, 2 (12,5%) estadio II, 3 (18,75%) estadio III y 1 (6,25%) estadio IV. Un total de 6 (3,31%) necesitaron tratamiento, el cual fue en 3 (50%) casos inyecciones intravítreas de Bevacizumab (Avastin®), y 3 (50%) tratamiento laser combinado con inyección de Bevacizumab. 5 pacientes obitaron durante la evolución, estos niños poseían patologías sistémicas asociadas.

**CONCLUSIÓN:** La ROP está emergiendo como causa importante de ceguera; siendo potencialmente prevenible y tratable. Se considera que este aumento se ha visto influenciado por el mayor acceso y disponibilidad a cuidados neonatales y los programas de pesquisa. De ahí la creciente necesidad de contar con personal capacitado para la atención de ésta patología. El diagnóstico oftalmológico precoz y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico visual de los niños.

**Palabras Clave:** Prematurez, Retinopatía del Prematuro, Factores de Riesgo, Paraguay

## INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad ocular provocada por una alteración de la vasculogénesis de la retina que puede llevar a su desarrollo anormal y a la pérdida total o parcial de la visión, debido a que puede curar completamente o, por el contrario, dejar una serie de secuelas que va desde la miopía, hasta la ceguera por desprendimiento de retina.<sup>1</sup> La retina humana es avascular hasta las 16 semanas de gestación, después comienza a proliferar una red arteriovenosa que parte en el nervio óptico y que avanza hacia el borde anterior de la retina. A las 32 semanas de gestación, la periferia nasal se encuentra vascularizada, lo que no ocurre en la zona temporal de la retina hasta las 40-44 semanas postconcepcional.<sup>2</sup>

La retina inmadura del prematuro puede seguir un proceso de desarrollo normal luego del nacimiento alcanzando la madurez sin desarrollar ROP; en otros casos puede producirse una alteración del proceso de desarrollo retinal normal generando la retinopatía y en algunos casos la retinopatía del prematuro ya constituida puede regresar en forma espontánea completando la retina su vascularización normal.<sup>1</sup>

Esta patología afecta especialmente a los niños prematuros menores de 1.750 g de peso al nacer (PN) o menores de 34 semanas de edad gestacional (EG), pero también a aquellos de mayor PN y EG que reciben oxígeno o presentan otros factores de riesgo (sepsis, transfusiones, uso de O<sub>2</sub>, asistencia respiratoria mecánica, etc). La ROP es una de las principales causas de ceguera en el mundo.<sup>3</sup>

La ROP puede prevenirse, en la mayoría de los casos y entre otras medidas, con una cuidadosa administración de oxígeno. El diagnóstico oftalmológico precoz y el tratamiento oportuno mejoran el pronóstico visual de los niños. Igualmente, existe una conocida asociación entre la prematurez y una mayor frecuencia de presentación de patologías oftalmológicas, además de la ROP, los vicios de refracción, el estrabismo y la ambliopía. Esta mayor probabilidad de presentar morbilidad oftalmológica sitúa a los niños prematuros en un grupo de especial riesgo que requiere controles oftalmológicos seriados a fin de detectarla y tratarla a tiempo ya que de otro modo puede conducir al desarrollo anormal de la visión, fenómeno conocido como ambliopía.<sup>4</sup>

El diagnóstico oftalmológico en el momento adecuado, a través de la búsqueda sistemática, y el tratamiento específico oportuno, mejoran el pronóstico visual de los niños con diagnóstico de ROP. Por estas razones, el objetivo de nuestro estudio es determinar la prevalencia de la ROP, así como los factores de riesgo asociados y características epidemiológicas de niños que nacieron prematuros en un hospital escuela.

## **MATERIALES Y METODOS**

**Diseño:** Retrospectivo Descriptivo con componente analítico

***Sujetos del Estudio.***

**Población enfocada.** Pacientes que nacieron prematuros en hospitales públicos y privados de Paraguay.

**Población accesible.** Pacientes que nacieron prematuros en un hospital universitario entre enero de 2015 a agosto de 2017.

**Criterios de Inclusión:**

- Todos los recién nacidos pre término de 34 semanas o menos de edad gestacional (EG) y/o menos de 1750 gramos de peso al nacer (PN).
- Recién nacidos pre término mayores a 34 semanas de edad gestacional y peso al nacer mayor a 1750 g que hayan recibido oxígeno suplementario o que tengan otros factores de riesgo asociados (administración de oxígeno, asistencia respiratoria mecánica, embarazo múltiple, falta de maduración pulmonar, restricción del crecimiento intrauterino, desnutrición post natal, sepsis, hemorragias intraventriculares, antibioticoterapia y/o transfusiones sanguíneas).

### Criterios de Exclusión:

- Niños nacidos de término y que no cumplan los criterios de inclusión
- Pacientes que no hayan acudido a sus controles posteriores y cuyos datos estén incompletos en la ficha médica de Oftalmología.

**Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos

### Variables:

- 1- **Peso de nacimiento:** expresado en gramos. Estratificado en intervalos de 500 g para expresar los resultados.
- 2- **Edad gestacional:** expresada en semanas, al momento de nacimiento, contabilizada a partir de la fecha de última menstruación o calculada por ecografía obstétrica de faltar el dato anterior.
- 3- **Factor de Riesgo asociado:** administración de oxígeno, embarazo múltiple, asistencia respiratoria mecánica, falta de maduración pulmonar, restricción del crecimiento intrauterino, desnutrición post natal, sepsis, hemorragias intraventriculares, antibioticoterapia y/o transfusiones sanguíneas
- 4- **Grado máximo de ROP alcanzado:** especificando grados I a V y Zonas de presentación de la ROP. La clasificación está basada en cuatro variables y cuanto más extensa y posterior es la retinopatía más grave es la enfermedad: localización, estadio, extensión y presencia o no de enfermedad plus. La Localización de la enfermedad se define según tres zonas concéntricas retinianas y centradas en la papila.
  - **Zona I:** El centro del círculo es la papila y su radio es el doble de la distancia entre mácula y la papila. Esta zona es la más posterior.
  - **Zona II:** Se extiende desde el final de la zona I a la periferia a un punto tangencial que llega a la ora serrata nasal. Es un círculo también

- **Zona III:** Representa el creciente residual temporal (final de zona II hasta ora serrata temporal). Tiene forma de medialuna y no existe en el

meridiano nasal, alcanzando su máxima extensión en el meridiano temporal.

La extensión de la enfermedad es contabilizada en sectores horarios de retina afectada.

Existen 5 estadios de actividad de la enfermedad como descripción de la respuesta vascular anormal en la unión de la retina vascularizada con la no vascularizada. El Estadio es definido de la siguiente manera:

- **Estadio 1.** Línea de demarcación (línea blanca no prominente) situada entre la retina vascularizada (posterior) y la no vascularizada (anterior). Los vasos que terminan aquí son perpendiculares a la línea de demarcación y se denominan clásicamente “tallos de escoba”.
- **Estadio 2.** Cresta o muralla, El borde de la línea de demarcación se transforma en una banda que se ensancha y se hace prominente respecto al plano retiniano; forma un rodete blanco rosado y los vasos anteriores pueden penetrarla.
- **Estadio 3.** Proliferación fibrovascular extrarretiniana, el rodete prominente aumenta de volumen. La proliferación fibrovascular desarrollada en el vítreo a partir de tejido prominente neoformado en la retina situada por detrás de los vasos, suele ser tortuosa. **Estadio 4.** Desprendimiento de retina subtotal casi siempre traccional y casi nunca exudativo. Se han descrito dos tipos: **4a:** Desprendimiento de retina que respeta la mácula o extrafoveal; y **4b:** Desprendimiento de retina que incluye la fovea.

- **Estadio 5.** Desprendimiento de retina total. Se produce después de la contracción del tejido proliferativo por fuerzas de tracción anteroposteriores.

Enfermedad Plus: Cuando existe incompetencia vascular, manifestada por dilatación venosa y tortuosidad arterial progresivas de los vasos retinianos del polo posterior, dilatación de los vasos iridianos, rigidez pupilar y opacidad vítrea. La enfermedad *Plus* es un indicador de la progresión de la enfermedad en los estadios iniciales.

Rop Agresiva Posterior (AP-ROP): es una forma severa de ROP rápidamente progresiva, poco frecuente y de localización posterior, que de no tratarse progresa al estadio 5.

Enfermedad Umbral es el estadio de la enfermedad en la cual la regresión sin tratamiento es poco probable y el riesgo de evolución hacia la ceguera está presente. El estudio multicéntrico de crioterapia para la ROP definió la enfermedad umbral como la presencia en zona I o II del Estadio 3 “más” plus en más de cinco meridianos contiguos u ocho separados.

El estudio multicéntrico STOP-ROP definió como enfermedad umbral a la presencia de:

- ROP en zona I, con cualquier estadio, con enfermedad Plus o
- ROP en zona I, con estadio 3, sin enfermedad Plus o
- ROP en zona II, con estadio 2 o 3 con enfermedad Plus

Con el Grupo Colaborativo para el tratamiento temprano de la ROP (ETROP: Early treatment ROP), se definió como Enfermedad Pre-Umbral

ROP tipo 1:

- ROP Zona I en cualquier etapa, con enfermedad plus.
- ROP Zona I en etapa 3 sin plus.
- ROP Zona II en etapa 2 ó 3 con enfermedad plus.

ROP tipo 2:

- ROP en Zona I en etapa 1 y 2 sin enfermedad plus.

- ROP en Zona II en etapa 3 sin enfermedad plus

Universidad Nacional de Cuyo | Mendoza | Argentina

17, 18 y 19 de octubre de 2018

Con respecto al tratamiento, el de tipo 1 es de tratamiento inmediato. En el tipo 2 se indica control cercano hasta evolución a tipo 1 o hasta vascularización completa de la retina

5- **Necesidad de tratamiento:** si se indicó o no tratamiento con inyección intravítrea de Bevacizumab, láser o combinados para la ROP.

La primera evaluación del fondo de ojo se realizó a las 4 semanas de vida en todos los casos, excepto en algunos donde el neonatólogo solicitó que no se realice el estudio por inestabilidad sistémica del niño. El intervalo entre fondos de ojo, hasta el alta oftalmológica fue dependiente de los hallazgos del examen realizado. Esta evaluación fue realizada habitualmente en la sala de neonatología donde se encontraba hospitalizado el recién nacido o de lo contrario si este fue dado de alta neonatal fue evaluado en consultorio ambulatorio de oftalmología.

Se realizó una evaluación bajo dilatación de ambas pupilas mediante la administración de colirio de Tropicamida y Fenilefrina 2,5% y la aplicación de anestesia tópica Proparacaina en gotas. Se emplearon separadores de párpados (blefarostato) para prematuros e indentadores para valorar la vascularización en extrema periferia. La evaluación del fondo de ojo fue realizada mediante oftalmoscopio binocular indirecto con lente de 20 y/o 28 dioptrías. Primero se observó el polo posterior, para ver si existía o no una enfermedad plus. Después se observó la periferia temporal y periferia nasal. Se repitió el procedimiento en el otro ojo. Los hallazgos fueron debidamente consignados en la ficha del servicio. Si el paciente requirió tratamiento con inyección intravítrea de bevacizumab (0,625 mg), éste se realizó de forma estéril en la sala de internación de neonatología. El tratamiento con láser se realizó bajo sedación.

Se realizó una búsqueda en el archivo de oftalmología de las fichas médicas de los pacientes que se hayan realizado una evaluación de tamizaje de ROP entre 2015 a agosto de 2017. Los datos fueron consignados en una ficha precodificada de investigación.

**Asuntos Estadísticos:** Los datos fueron consignados en una planilla electrónica Excel 2015 y posteriormente analizados. Se utilizó estadística analítica para determinar la frecuencia de la ROP, los factores de riesgo, así como las demás variables estudiadas.

**Asuntos Éticos:** El estudio se ajustó a los principios éticos de la investigación clínica: respeto, beneficio y justicia. Los datos clínicos y demográficos fueron mantenidos en forma confidencial, todos los hallazgos fueron codificados y solo los investigadores tuvieron acceso a los datos de los pacientes.

## **RESULTADOS**

Fueron analizados un total de 181 fichas de pacientes que se incluyeron en el Protocolo de ROP de nuestro servicio, entre Enero 2015 a Agosto 2017.

El 47,51% (n=86) fueron pacientes del sexo femenino y 52,48% (n=95) fueron del sexo masculino. El promedio de Edad Gestacional (EG) de nuestros pacientes fue de 30,17 (DE  $\pm$  2,52) semanas, con un rango de 25 a 35,7 semanas. El promedio de Peso al Nacer fue de 1576,29 (DE  $\pm$  456,42) gramos, con un rango de 650 a 2910 gramos.

Con respecto a los Factores de Riesgo: 70 (38,67%) pacientes requirieron Asistencia Respiratoria Mecánica, 95 (52,48%) casos recibieron oxigenoterapia, 50 (27,62%) necesitaron antibioticoterapia, 36 (19,88%) niños sufrieron de sepsis connatal, 68 (37,56%) niños presentaron restricción del crecimiento intrauterino, 53 (29,28%) prematuros padecieron Disfunción Respiratoria, 15 (8,28%) sujetos presentaros patologías cardiacas asociadas, 40 (22,09%) niños tuvieron Enfermedad de Membrana Hialina asociada, 23 (12,70%) casos fueron embarazos múltiples.

De los 181 casos evaluados, 165 (91,16%) no desarrollaron ROP (Estadio O en Zona III), mientras que 16 (8,85%) casos presentaron signos de algún grado de ROP: 10 (5,52%) pacientes desarrollaron ROP Estadio 1 (Línea de demarcación). 2 (1,10%) ROP Estadio 2 (Cresta). 3 (1,65%) casos presentaron ROP Estadio 3 y 1 (0,55%) paciente desarrolló ROP Estadio 4.

En la tabla 1 se estratifica el número total de niños evaluados, según intervalos de peso al nacer y Estadificación de ROP (I a IV)

**Tabla 1. Número total de niños evaluados, según intervalos de peso al nacer y Estadificación de ROP (I a IV) (n= 181)**

<b>PESO AL NACER (gramos)</b>	<b>TOTAL RN</b>	<b>E0</b>	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>E3</b>	<b>E4</b>	<b>TOTAL ROP</b>	<b>Porcentaje ROP</b>
<b>&lt; a 1000</b>	27	19	4	1	2	1	8	29,62%
<b>1000 - 1499</b>	65	58	5	1	1		7	10,76%
<b>1500 - 1999</b>	58	57	1				1	1,72%
<b>2000 - 2500</b>	27	27						0%
<b>&gt;2500</b>	4	4						0%

**E0:** sin ROP. **E1:** Línea de demarcación **E2:** Cresta **E3:** Proliferación fibrovascular. **E4:** DR parcial. **E5:** DR total

Del total de pacientes evaluados en ese periodo de tiempo, 5 (2,76%) casos fallecieron por complicaciones sistémicas

En la Tabla 2 se describe el número total de niños evaluados, según intervalos de peso al nacer y si fue instaurado tratamiento por ROP

**Tabla 2. Número total de niños evaluados, según intervalos de peso al nacer y tratamiento por ROP.**  
Universidad Nacional de Cuyo | Mendoza | Argentina 17, 18 y 19 de octubre de 2018

<b>PESO AL NACER (gramos)</b>	<b>TOTAL RN</b>	<b>Tratamiento por ROP</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>&lt; a 1000</b>	27	4	14,81%
<b>1000 - 1499</b>	65	2	7,40%
<b>1500 - 1999</b>	58	0	0%
<b>2000 - 2500</b>	27	0	0%
<b>&gt;2500</b>	4	0	0%

De los 16 pacientes que desarrollaron ROP, 6 (37,5%) requirieron tratamiento, lo cual corresponde al 3,31% del total de pacientes evaluados. 3 pacientes (50%) recibieron inyecciones intravítreas de Bevacizumab (en 1 ocasión, en todos los casos fue bilateral); los otros 3 (50%) pacientes recibieron tratamiento láser periférico combinado con inyecciones intravítreas de Bevacizumab en ambos ojos. En 2 casos de pacientes que recibieron tratamiento con antiangiogénicos únicamente, no se pudo realizar laser por inestabilidad sistémica del paciente.

En la Tabla 3 se especifica el Estadio de ROP de los pacientes que requirieron tratamiento (n=6).

**Tabla 3. Estatificación de ROP de pacientes que recibieron tratamiento.**

<b>Estadificación</b>	<b>Tratamiento</b>
ROP E2 EN ZONA III con PLUS.	<b>Combinado</b>
ROP E2 EN ZONA I con PLUS	<b>Combinado</b>
ROP E3 EN Z II con Plus	<b>Antiangiogénicos intravítreos</b>
ROP 3 ZONA II con PLUS.	<b>Antiangiogénicos intravítreos</b>
ROP 3 ZONA II con PLUS.	<b>Combinado</b>
ROP E4 EN ZI.	<b>Antiangiogénicos intravítreos</b>

El antiangiogénico utilizado fue Bevacizumab 0,625 mg. En todos los casos el tratamiento fue bilateral. Con respecto al tratamiento combinado, éste fue inyección intravítrea de bevacizumab y tratamiento con laser periférico. El niño que llegó a estadio 4 no pudo ser evaluado precozmente por inestabilidad hemodinámica, según indicación del neonatólogo tratante.

## **DISCUSIÓN**

En los últimos 10 a 15 años debido al mejor y más sofisticado equipamiento de las

Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales, la sobrevida de los niños prematuros. Esta mayor sobrevida junto a una evaluación oftalmológica cada vez más frecuente ha significado un incremento en la incidencia de la ROP<sup>6</sup>. En el presente estudio la incidencia de ROP observada fue más baja que la publicada por otros autores<sup>7,9</sup> en países de América latina; en un servicio del sur de Brasil en niños < 1500 g de PN se diagnosticó ROP en 24,6% y los tratados fueron 6%. En México, 8 en niños < 2000 g de PN el porcentaje de ROP fue de 22,2%, los tratados 11,4%. La Red Neonatal de Chile en un período de cinco años (2000-2004) en < 32 semanas EG refiere 90% de niños pesquizados, 23% de ROP y 4% de tratados. Creemos que esto podría deberse a que la población estudiada en su mayor parte (154 Casos, 85,08%) estuvo constituida por RN con peso superior a 1 000 g en que la incidencia de ROP es menor<sup>8,9</sup>

Los estadios de ROP más frecuentemente observadas en el presente estudio correspondieron a la I y II, situación similar a la descrita en otros seguimientos<sup>7,8</sup>

De los factores de riesgo que se han asociado en la etiopatogenia de la ROP, la oxigenoterapia ha sido considerada como la principal causa de esta afección permaneciendo en la actualidad su importancia<sup>6</sup>.

De los otros factores de riesgo analizados en los niños que desarrollaron ROP se determinó un alto porcentaje de trastornos respiratorios. Esto condiciona un estado de hipoxia durante el cual se acumularían radicales libres que son potencialmente tóxicos y que actuarían en el tejido retinal una vez reinstaurada la oxigenación y la reperusión<sup>4</sup>. La relación entre episodios recurrentes de apnea y retinopatía ha sido reportada por diferentes investigadores<sup>9,5</sup>. Por otra parte la acción de la hipercapnia en el posible desarrollo de la retinopatía del prematuro se debería a un efecto vasodilatador sobre los vasos retinianos, permitiendo la exposición de la retina a la acción del oxígeno<sup>4</sup>.

Similar a lo descrito por otros autores<sup>5</sup> también encontramos que los RN con ROP presentaron un alto porcentaje mayor de sepsis y uso de antibioticoterapia. La sepsis al ser una infección generalizada favorece los episodios de hipoxemia y acidosis, los cuales permiten la acumulación de radicales libres que actuarían durante la fase de repercusión produciendo mayor injuria.<sup>4</sup>

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión podemos señalar que el ROP es una enfermedad multifactorial,

siendo, por este motivo, difícil su prevención. Lo más importante sería evitar el parto prematuro; sin embargo, de no ser posible esto, hay que tratar de controlar y minimizar los posibles factores de riesgo asociado a retinopatía. El examen oftalmológico de rutina durante la hospitalización y al alta en todo RN de muy bajo, es fundamental a fin de detectar una probable retinopatía.

La ROP está emergiendo como causa importante de ceguera; siendo potencialmente prevenible y tratable. Se considera que este aumento se ha visto influenciado por el mayor acceso y disponibilidad a cuidados neonatales y los programas de pesquisa. De ahí la creciente necesidad de contar con personal capacitado para la atención de ésta patología. El diagnóstico oftalmológico precoz y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico visual de los niños.

Por fortuna, la mayoría de los niños que presentan factores de riesgo de desarrollo de ROP, no desarrolló la enfermedad en nuestro estudio. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que de la cantidad de pacientes que desarrollaron la enfermedad, la mayoría presentó estadios iniciales de la enfermedad que regresaron espontáneamente y no requirieron tratamiento. Sin embargo, a pesar de la baja incidencia de casos graves, estamos hablando de una causa importante de ceguera infantil, por lo que no debe se deben desarrollar protocolos de seguimiento a nivel de salud pública.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. 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(5):e518-25.
2. Ahmed MA, Duncan M, Kent A. Incidence of ROP requiring treatment in infants born greater than 30 week's gestation and with birth weight greater than 1250 g 1998-2002. (Australia). *J Paediatr Child Health* 2006;42(6):337-40.

3. Sears JE, Pites J, Somie C, et al. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116(13):519-8.  
Universidad Nacional del Cuyo, Mendoza, Argentina
4. Early treatment for retinopathy of prematurity: cooperative group. Revised indications for the treatment for retinopathy of prematurity: results for the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophtalmol* 2003;121:1648-94.
5. Slidsborg C, Olesen MB, Jensen PK, et al. Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten year period (1996-2005). *Pediatrics* 2008;121(1):97-105.
6. Forter Filho JB, Barros CK, da Costa MC, et al. Results of a program for prevention of blindness by retinopathy of prematurity in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(3):191-3.
7. Flores-Santos R, Hernández-Cabrera MA, Hernández-Herrera RJ, et al. Screening for retinopathy of prematurity: results of a 7 years study under weight newborn (México). Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Protocol T. A Comparative-Effectiveness Study of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema - Primary Outcome Results [published online ahead of print February 18, 2015]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1414264.
8. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388e98
9. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal veinocclusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:429e37.e7
10. IVAN Study, Chakravarthy U, Harding SP, Harding SP, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399e411
11. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Incidence and management of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye (Lond)*. 2009;23:2187e93

12. Kirk J, Ahmed A, Johnston, R et al. Postoperative endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injections. *Surv Ophthalmol.* 2015;51(Suppl 1):S203e18
13. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1344e9
14. Meyer CH, Rodrigues EB, Michels S, et al. Incidence of damage to the crystalline lens during intravitreal injections. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26:491e5
15. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:81e7.
16. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116:57e65.e5