

# Retinopatía de la prematuridad: serie de casos y revisión

## *Retinopathy of prematurity: case reports and review*

REÑONES J, HERMAN E, CASTELLANO J, CABRERA B, CABRERA F, LOBOS C,  
BERNAL L, CARDONA P

### RESUMEN

**Objetivo:** Dar a conocer nuestra experiencia en el uso de bevacizumab como tratamiento de la retinopatía de la prematuridad (ROP) y realizar una actualización sobre el uso de antiangiogénicos en esta patología.

**Método:** Revisión de cuatro casos clínicos que fueron tratados con láser y bevacizumab en ambos ojos y revisión bibliográfica sobre el uso de antiangiogénicos en ROP.

**Resultados:** Se produjo remisión de la ROP en todos los pacientes al poco tiempo de la terapia con láser y bevacizumab. Tres de ellos mostraron un buen resultado anatómico; uno presentó tracción retiniana afectando la mácula y requirió cirugía vitreo-retiniana.

**Conclusiones:** Los antiangiogénicos o anti-VEGF son una nueva opción para el tratamiento de la ROP y parecen ser superiores al láser en algunos casos concretos. Sin embargo la fotocoagulación láser sigue siendo el «gold standard» y, por lo tanto, preferible en la mayoría de los casos. Se requieren más estudios sobre su seguridad ocular y sistémica para determinar el papel de estos fármacos en el tratamiento de la ROP, así como para definir qué antiangiogénico y qué dosis resulta más eficaz y seguro.

**Palabras clave:** Retinopatía, prematuridad, bevacizumab, antiangiogénico, láser.

### ABSTRACT

**Purpose:** To report our experience in the use of bevacizumab as treatment for four cases of retinopathy of prematurity (ROP), and to update our knowledge on the use of antiangiogenic drugs in this disease.

**Methods:** Review of the clinical records of four patients suffering from ROP that were treated with laser therapy and bevacizumab in both eyes, and review of literature regarding the use of anti-VEGF in ROP.

**Results:** Regression was observed in all of our patients shortly after laser treatment and bevacizumab. Three of them showed good anatomical outcome; one of them presented retinal traction affecting the macula and required vitreo-retinal surgery.

**Conclusions:** Anti-VEGFs are a new option for the treatment of ROP and seem to be superior to laser therapy in some cases. Nevertheless, photocoagulation is still the gold-standard therapy and, therefore, preferable in most cases. Further studies on ocular and systemic toxicity are required to establish the accurate prescription of these drugs in the treatment of ROP, and also to define which anti-VEGF and dosage is the most effective and safe.

**Keywords:** Retinopathy, prematurity, bevacizumab, anti-VEGF, laser.

---

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Servicio de oftalmología.

Correspondencia:  
E-mail: re.josefina@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una vitreorretinopatía proliferativa que puede desembocar en desprendimiento de retina y ceguera. Se da en recién nacidos prematuros en los que aún no se ha completado el desarrollo distal de los vasos retinianos, de modo que en el momento del nacimiento la retina periférica todavía no está vascularizada. En la mayor parte de los casos se resuelve espontáneamente, pero en ocasiones es necesario el tratamiento con fotocoagulación de la retina avascular y/o inyección intravítrea de sustancias anti factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Existe gran controversia respecto al uso de estos fármacos anti-VEGF puesto que todavía se desconocen sus efectos adversos en pacientes de tan corta edad.

## CASOS CLÍNICOS

Se exponen a continuación cuatro casos de ROP que fueron diagnosticados en nuestro servicio y tratados con láser y bevacizumab. En el seguimiento dos de estos pacientes fue

de gran ayuda la posibilidad de realizar fotografías en cada exploración mediante Ret-Cam® (Clarity Medical Systems, Inc). Este sistema permite tomar y almacenar imágenes de campo amplio del fondo de ojo que facilitan la comparación con las revisiones previas, pudiendo así valorar de forma más objetiva la evolución de esta enfermedad.

**Caso 1:** Prematuro de 24 semanas y 600 gramos de peso. Presentaba ROP estadio 3 plus en zona I en ambos ojos (fig. 1). Se aplicó láser y se realizó inyección de bevacizumab intravítrea en ambos ojos el mismo día. La enfermedad remitió con rapidez, desaparecieron la tortuosidad y la dilatación vascular y se observó el desarrollo distal de los vasos adentrándose en el área fotocoagulada (fig. 2). El resultado anatómico final fue satisfactorio.

**Caso 2:** Prematuro de 27 semanas y 660 gramos de peso. Presentaba ROP estadio 3 plus en zona I en ambos ojos. Se aplicó láser en ambos ojos en las zonas de retina avascular en las que las hemorragias lo permitían y se realizó inyección de bevacizumab intravítrea en ambos ojos el mismo día. La actividad neovascular cedió rápidamente, la configuración de los vasos se normalizó y se reabsorbieron las hemorragias. Se hizo visible una zona de tracción superior a papila que afectaba mácula que precisó posterior cirugía vitreorretiniana.

**Caso 3:** Prematuro de 26 semanas y 960 gramos de peso. Presentaba ROP estadio 3 plus en zona I en ambos ojos. Se aplicó láser en ambos ojos en las zonas de retina avascular. Ante la persistencia de la actividad neovascular, se decidió realizar una inyección de bevacizumab en el ojo derecho dieciséis días después de la fotocoagulación. Pocos días después cedió la actividad neovascular y no ha precisado más tratamientos.

**Caso 4:** Prematuro de 26 semanas y 910 gramos de peso. Presentaba ROP estadio 3 plus en zona I en ambos ojos. Se aplicó láser en ambos ojos en las zonas de retina avascular. Ante la persistencia de la actividad neovascular, se realizó una inyección de bevacizumab en el ojo izquierdo diez días después del tratamiento con láser. La actividad neovascular remitió pocos días después. No ha presentado recidivas.

Los casos anteriormente expuestos ejemplifican la eficacia del bevacizumab a la hora

Fig. 1: Fondo de ojo derecho del caso 1 antes del tratamiento, ROP estadio 3 plus en zona I.

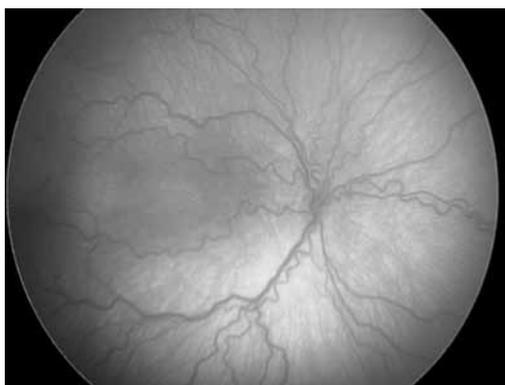
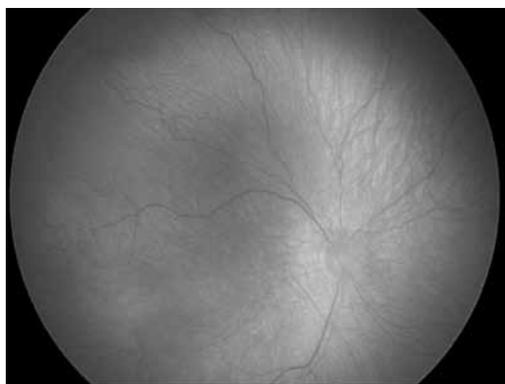


Fig. 2: Fondo de ojo derecho del caso 1 dos semanas después del tratamiento con láser y bevacizumab.



de detener la actividad neovascular en ROP severa. Ninguno de estos pacientes ha presentado hasta el momento complicaciones locales o sistémicas asociadas a la terapia antiangiogénica. Todos ellos continúan en seguimiento por parte de nuestra sección de retina debido al desconocimiento actual de los posibles efectos adversos a largo plazo y al interés científico de los resultados anatómicos y funcionales de este tratamiento.

## DISCUSIÓN

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una patología de origen isquémico que se da en niños nacidos antes de haber completado el desarrollo de la vascularización retiniana. Dicho proceso comienza en torno a la semana 16 y culmina en las últimas semanas de la gestación con la llegada de los vasos a la retina más periférica, primero en la zona nasal y finalmente en la temporal. La interrupción del desarrollo de los vasos produce una hipoxia en la retina avascular durante la fase aguda, en la cual disminuye el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), necesario para la vasculogénesis normal. A continuación la retina isquémica produce factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que promueve la formación de los neovasos característicos

de la fase tardía. Se trata por lo tanto de una vitreoretinopatía proliferativa en la que la neovascularización tiende a proyectarse hacia el vítreo generando tracciones y fibrosis que pueden llegar a causar el desprendimiento de la retina (1-3).

En la patogenia de esta enfermedad se han implicado diversos factores, siendo los más relevantes la corta edad gestacional y el bajo peso al nacer. Otros factores relacionados son la oxigenoterapia intensa postnatal, la baja tasa de ganancia de peso y la expresión de otros factores angiogénicos distintos del VEGF. En concreto el IGF-1 es uno de los más estudiados por ser un marcador de estadios iniciales de ROP cuando se encuentra en niveles bajos. Además se postula como una posible futura diana terapéutica (4).

La clasificación de la ROP se basa en la extensión del área de retina avascular, su localización y en la progresión, según los criterios de la ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) (5). En función de la localización se divide en tres zonas (fig. 3), que corresponden al círculo que tiene por centro la papila y por radio el doble de la distancia papila-mácula (zona I), al área delimitada por dicho círculo y la circunferencia cuyo radio es la distancia papila - ora serrata (zona II) y la semiluna temporal comprendida entre este último círculo y la retina

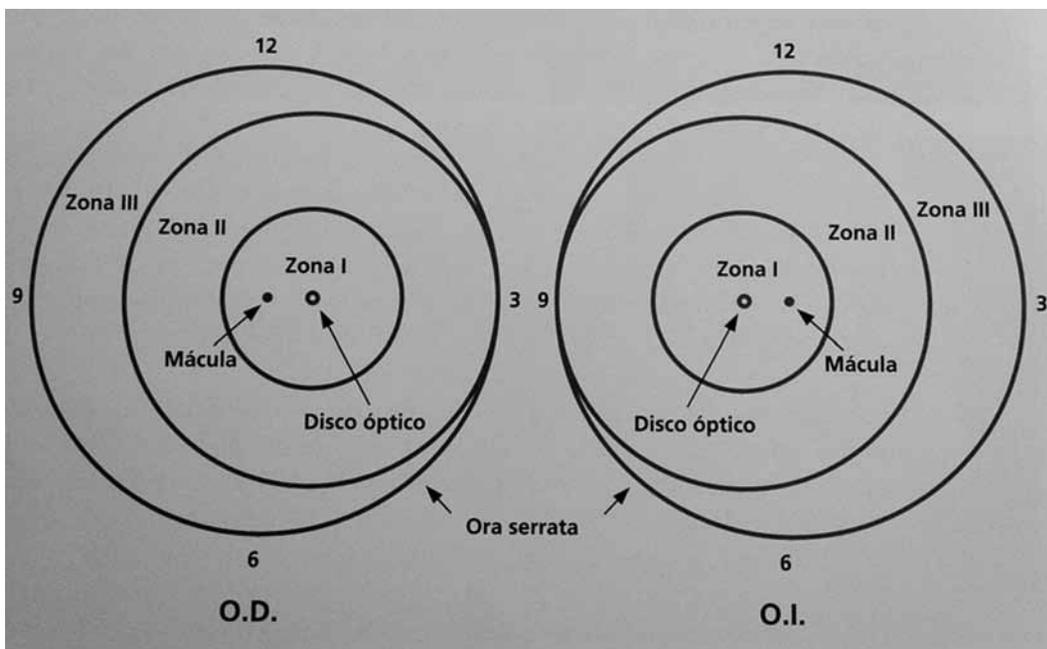


Fig. 3:  
Clasificación en  
zonas de la ROP.

más periférica (zona III). La que se afecta con mayor frecuencia es la zona III y es la que menor gravedad supone dado que la mayor parte de la retina está vascularizada en este punto. Según la extensión de la enfermedad se clasifica en grados o sectores horarios, comprendiendo 30 cada sector. Por último, en función del momento evolutivo o progresión de la enfermedad se clasifica en 5 estadios o grados; en el grado 1 la retina vascular está separada de la zona avascular por una fina línea blanquecina; en el grado 2 este límite no es plano sino sobrelevado y se conoce como «cresta», de color rosado; el grado 3 se caracteriza por una proliferación fibrovascular que tiende a proyectarse hacia vítreo; en el grado 4 existe desprendimiento de retina traccional o exudativo que puede respetar (4a) o no respetar (4b) la fovea; el grado 5 supone un desprendimiento total de la retina.

La enfermedad «Plus» viene definida por la observación de una imagen del polo posterior similar a la que refleja una fotografía estándar (fig. 4), la cual ejemplifica la tortuosidad y dilatación vascular de este subtipo de ROP (6). Recientemente se ha establecido una variedad más grave de ROP conocida como AP-ROP (Aggressive Posterior ROP) (7). Consiste en afectación de zona I y zona II posterior con hemorragias y neovascularización plana, y a veces límites mal definidos entre la retina vascular y la avascular. Con frecuencia se asocia también a rubeosis iridis y opacidad de medios.

El manejo de la ROP se basa en dos pilares fundamentales: un cribado que garantice el diagnóstico precoz y, en caso de ser necesario, tratamiento en las primeras 72 horas. El

cribado debe realizarse en todos los prematuros nacidos antes de la semana 30 de gestación o con un peso menor a 1.500 gramos (1,8). En los nacidos después de la semana 27 la primera exploración del fondo de ojo debe realizarse a la cuarta semana de vida. En los nacidos antes de la semana 27, el cribado se lleva a cabo en la semana 31 de edad postconcepcional. Las revisiones deben realizarse cada semana en casos de afectación en zona I, estadio mayor de 2 o presencia de enfermedad plus. En el resto de los pacientes se pueden espaciar las revisiones 2 semanas o incluso 3 semanas en los de menor riesgo (grado 1 ó 2 en zona III sin plus) (1).

El manejo terapéutico de esta retinopatía ha evolucionado mucho desde la década de los 80, en que la crioterapia era el tratamiento estándar. En 1988 el estudio CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) (9) estableció la utilidad de aplicar esta terapia sobre la retina avascular para detener la actividad neovascular. Según los autores este tratamiento disminuía la tasa de resultados adversos en un 50%. En los años 90 la fotocoagulación con láser argón fue desplazando a la crioterapia y finalmente la publicación en 2003 del estudio ET-ROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) (10) estableció la laserterapia como el «Gold-standard» en el tratamiento de la ROP. Este estudio indicaba que la tasa de resultados favorables ascendía al 92% utilizando láser y, por lo tanto, demostraba que la fotocoagulación es superior a la crioterapia en la ROP. Tras casi dos décadas sin grandes avances en el manejo de esta patología, en 2008 comenzaron a surgir publicaciones de casos en que se proponía el uso de antiangiogénicos en asociación con fotocoagulación o como monoterapia. El BEAT-ROP (Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity) (11) postula que el bevacizumab es más eficaz que la fotocoagulación en el tratamiento de la ROP estadio 3 plus en zona I (no en zona II posterior), dado que solo el 4% de los casos tratados con bevacizumab recidivaron en comparación con el 22% del grupo tratado con láser (diferencia estadísticamente significativa,  $p=0,002$ ). Este estudio destaca las ventajas añadidas como su bajo coste y la sencillez de aplicación en comparación con el láser, que precisa intubación y un equipo costoso. Muchos autores han incidido sobre las debilidades de este estudio (12-14) y to-



Fig. 4: Imagen estándar del «Plus».

dos están de acuerdo en que el mayor inconveniente de los antiangiogénicos en ROP es el desconocimiento de su perfil de seguridad en estos pacientes tan vulnerables. A pesar de la ausencia de estudios esclarecedores sobre sus potenciales efectos adversos cada vez se utilizan con más frecuencia y continúan publicándose casos en que los anti-VEGF han resultado beneficiosos en ROP.

En la actualidad existen una serie de indicaciones de anti-VEGF en ROP compartidas por la mayor parte de los expertos, y éstas son las siguientes (2,15,16):

- Respuesta insatisfactoria al láser: tras una fotocoagulación adecuada si no cede la actividad neovascular se utiliza el antiangiogénico como coadyuvante.

- Opacidad de medios: en casos de catarata, hemovítreo o midriasis insuficiente que no permita una buena visualización para la aplicación del láser los anti-VEGF son de primera elección.

- Estadio 3 plus en zona I: en estos casos puede administrarse un antiangiogénico bien como primera elección o bien como adyuvante al láser.

- Previo a la vitrectomía: en pacientes con desprendimiento de retina es útil la inyección de bevacizumab en los días previos a la cirugía dado que disminuye el sangrado intraquirúrgico y postoperatorio y facilita la cirugía.

Respecto a la última de estas indicaciones cabe señalar que la inyección de bevacizumab supone un riesgo de desprendimiento de retina (DR) por contracción de membranas fibrovasculares así como de agravar un DR preexistente. Por esta razón el uso prequirúrgico de bevacizumab debe restringirse a los 2-6 días previos a la vitrectomía (3). También se ha sugerido su posible indicación en pacientes inestables no aptos para la anestesia general que requiere la laserterapia (3) e incluso en formas menos severas de ROP como alternativa al láser (2). Estas afirmaciones son muy controvertidas y no se consideran en la actualidad indicaciones aceptadas.

La gran experiencia acumulada a lo largo de los años de tratamiento de la ROP mediante fotocoagulación demuestra que es un procedimiento seguro, con escasas complicaciones oculares y ninguna sistémica exceptuando las relacionadas con la anestesia, que son escasas. Asimismo se ha probado que no

induce contracción del campo visual cuando se aplica en las zonas II y III (15). Como efectos adversos del láser a nivel ocular destacan la ectopia macular (30%), la catarata y el hemovítreo (16).

Los defensores del uso de bevacizumab argumentan que su resultado es mejor en formas agresivas y en casos que no han respondido a laserterapia. Algunos incluso afirman que podría ser útil en fases menos severas y llegar a sustituir al láser (2). Además de la sencillez de la técnica de la inyección intravítrea en comparación con el laborioso procedimiento de la fotocoagulación retiniana, existen otras ventajas importantes de los antiangiogénicos. Una de ellas es que su acción es más rápida dado que bloquean el VEGF acumulado en vítreo; por el contrario el láser solo impide que continúe la producción de VEGF, de modo que la actividad neovascular puede continuar hasta pasada una semana de su aplicación a expensas del reservorio de VEGF que supone el vítreo. Otra ventaja es que permite que la vascularización se desarrolle de un modo más fisiológico llegando hasta la periferia y por lo tanto el resultado anatómico es mejor (1). El láser, en cambio, supone una ablación corio-retiniana que impide la diferenciación de la retina subyacente y se ha relacionado con una interferencia en el crecimiento normal del globo ocular y miopización (11,17). Otro aspecto importante en que el anti-VEGF es superior al láser es el resultado campimétrico cuando la enfermedad se localiza en zona I, ya que el antiangiogénico no produce ninguna alteración del campo visual. Y por último, el hecho de no precisar anestesia general no solo agiliza el procedimiento haciéndolo más sencillo sino que además supone una importante disminución del riesgo de la intervención (11). El anti-VEGF más utilizado en ROP hasta el momento es el bevacizumab, un fármaco asequible que parece ser seguro a corto plazo. Sin embargo, una importante desventaja asociada al desconocimiento de sus efectos adversos es la necesidad de establecer un seguimiento estrecho a muy largo plazo en todos los pacientes tratados con estos fármacos, lo cual aumenta el coste final (13).

Los detractores de esta nueva alternativa plantean dudas sobre si el mejor resultado anatómico se relaciona realmente con un mejor resultado funcional, y cuestionan que la mejoría se achaque al tratamiento dado que

podría ser debida al curso natural de la enfermedad (17). En cualquier caso la cuestión más controvertida respecto al uso de anti-VEGF en ROP es el perfil de seguridad (2,12,14,17,18). A nivel ocular se han descrito complicaciones como endoftalmitis, catarata, hemovítreo y desprendimiento de retina por contracción de membranas fibrovasculares o por punción retiniana. Sin duda las más preocupantes son las potenciales complicaciones sistémicas, que si bien no han sido descritas hasta el momento cobran importancia por su potencial severidad. El BEAT-ROP afirma que «no se observaron efectos adversos locales ni sistémicos atribuibles a la administración de bevacizumab, pero se trata de un estudio demasiado pequeño para establecer si el bevacizumab intravítreo es seguro». Los autores estimaban que se requerirían al menos 2.800 pacientes para que un estudio pudiera llegar a conclusiones sobre la mortalidad asociada al bevacizumab, y cifras mucho mayores para establecer los efectos adversos (11).

Se ha demostrado que a pesar de su gran peso molecular el bevacizumab es capaz de atravesar la retina e incorporarse a la circulación sistémica, especialmente si la barrera hemato-retiniana ha sido dañada por fotocoagulación (13,14,18,19). Esto supone un importante riesgo en fases tempranas en las que aún no se ha completado el desarrollo de muchos órganos vitales. La inhibición del VEGF a nivel sistémico podría por lo tanto afectar procesos como la alveolización pulmonar, la glomerulogénesis renal y la angiogénesis cerebral y hepática (18,20). Resulta llamativo que la mayor parte de las muertes que se produjeron durante el transcurso del BEAT-ROP se debían a causas pulmonares y pertenecían al grupo del bevacizumab (71%), aunque no se demostró una diferencia estadísticamente significativa. Estudios animales han evidenciado que tras la inyección intravítrea de bevacizumab se inhibe el VEGF a nivel general produciendo afectación en diversos órganos, y que este anti-VEGF permanece en la circulación sistémica durante un periodo mucho más prolongado (semanas o incluso meses) que a nivel ocular (14,18). Se especula con la posibilidad de que la inyección intravítrea podría producir un efecto terapéutico en el ojo adelfo (18).

A pesar de la falta de estudios sobre seguridad, farmacocinética y dosificación del be-

vacizumab en ROP, su uso «off-label» sigue en aumento. Por el contrario el ranibizumab es un antiangiogénico cuyo uso a nivel ocular sí está aprobado y que fue diseñado para lograr resultados similares evitando los efectos adversos sistémicos del bevacizumab. Está indicado en retinopatías con potencial proliferativo como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética y las trombosis venosas retinianas, y en la actualidad muchos autores se plantean su posible indicación en ROP. Su vida media a en la circulación sistémica es la menor que la del bevacizumab y por tanto sus efectos adversos sistémicos podrían ser menores (18). Se han publicado casos en que el ranibizumab ha resultado efectivo en ROP (18,21,22) y, al igual que el bevacizumab, no se ha asociado a efectos adversos sistémicos hasta el momento. El pegaptanib es un anti-VEGF que también ha sido utilizado como tratamiento de ROP (23,24) en combinación con láser. Ninguno de estos antiangiogénicos ha demostrado superioridad respecto a los otros en cuanto a eficacia o a seguridad. No obstante, mientras no existan estudios concluyentes, la mayor experiencia en el uso del bevacizumab avala la elección de este antiangiogénico sobre el ranibizumab y el pegaptanib.

Otras cuestiones importantes a resolver en el uso de antiangiogénicos como tratamiento de la ROP son la dosis y la técnica de la inyección. La mayoría de los autores refieren el uso de la mitad de la dosis utilizada en adultos, es decir, 0,625 mg en 0,025 mL (1,4,7,11,15), aunque se han usado dosis mayores (0,75 mg) y menores (0,375 mg) (17) con resultados satisfactorios. En cuanto a la técnica el mayor interrogante es la distancia adecuada desde el limbo al punto de inyección. En neonatos el cristalino ocupa una proporción del volumen del globo ocular mayor que en adultos, por lo que el riesgo de producir una catarata o una subluxación a causa de la inyección intravítrea es mayor también. Pero al mismo tiempo hay que tener en cuenta que no conviene desplazar mucho hacia atrás el punto de inyección por el riesgo de atravesar retina y producir un DR secundario. Actualmente se estima que el punto ideal se encuentra a de 2 mm de limbo o incluso menos (1,13).

Desde las primeras referencias bibliográficas al uso de anti-VEGF en ROP se han publicado numerosos casos, series de casos

y estudios multicéntricos que avalan su eficacia. A lo largo de estos siete años ninguna de estas publicaciones ha asociado este nuevo arma terapéutica a efectos adversos sistémicos (1). Sin embargo, debido a su potencial carácter «devastador» en estos pacientes tan vulnerables, todos los autores están de acuerdo en la necesidad de realizar estudios sobre su farmacocinética y seguridad. Dado que se trata de una enfermedad que tiende a la resolución espontánea es imperativo que el tratamiento sea seguro; de lo contrario se estará exponiendo a un riesgo innecesario a un alto porcentaje de pacientes que habrían presentado remisión sin terapia alguna. El seguimiento a largo plazo de todos los pacientes tratados con anti-VEGF será una de las claves que nos permitirá conocer los efectos adversos de esta nueva alternativa tan controvertida.

## CONCLUSIONES

La introducción de los anti-VEGF intravítreos en el tratamiento de la ROP supone una nueva alternativa indicada en casos concretos con mal pronóstico. Presenta importantes ventajas en comparación con la terapia láser como la rapidez y sencillez de la inyección intravítrea; no requiere intubación y no supone una ablación retiniana, por lo que la vascularización periférica se completa de modo más fisiológico que tras fotocoagulación láser. En nuestra experiencia el bevacizumab ha aportado resultados satisfactorios sin efectos adversos sistémicos hasta el momento. Son necesarios estudios que demuestren el perfil de seguridad de los antiangiogénicos en pacientes de tan corta edad y que determinen qué anti-VEGF y a qué dosis es más seguro y eficaz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev.* 2012 Dec; 88(12): 937-41.
2. O'Keefe M. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ir Med J.* 2011 Jul-Aug;104(7): 197.
3. Axer-Siegel R, Snir M, Ron Y, Friling R, Sirota L, Weinberger D. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for

severe retinopathy of prematurity. *Retina.* 2011 Jul-Aug; 31(7): 1239-47.

4. Ahmed AE, Channa R, Durrani J, Ali A, Ahmad K. Early experience with intravitreal bevacizumab combined with laser treatment for retinopathy of prematurity. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010 Jul; 17(3): 264-7.
5. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jul; 123(7): 991-9. Review.
6. Capone A Jr, Ells AL, Fielder AR, Flynn JT, Gole GA, Good WV, Holmes JM, Holmstrom G, Katz X, McNamara JA, Palmer EA, Quinn GE, Shapiro M, Trese MG, Wallace DK. Standard image of plus disease in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2006 Nov; 124(11): 1669-70.
7. Spandau U, Tomic Z, Ewald U, Larsson E, Akerblom H, Holmström G. Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol.* 2012 Jan 23.
8. Salvin JH, Lehman SS, Jin J, Hendricks DH. Update on retinopathy of prematurity: treatment options and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010 Sep; 21(5): 329-34.
9. [No authors listed] Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 1988 Apr; 106(4): 471-9.
10. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 2003 Dec; 121(12): 1684-94.
11. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011 Feb 17; 364(7): 603-15.
12. Raizada S, Kandari JA, Sabti KA. Will the BEAT-ROP study results really beat ROP? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Nov 29; 52(12): 9288-9.
13. Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. *Ophthalmology.* 2011 Jul; 118(7): 1227-8.
14. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Mar; 98(2): F170-4. doi: 10.1136/archdischild-2011-301148. Epub 2011 Dec 30.

15. González Viejo, I, Ferrer Novella, C, Pueyo Royo, V. Use of anti-VEGF in ROP. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011; 86: 207-8. - vol.86 núm 07.
16. Montañéz FJ, Olea JL. Eleven years experience in the management of retinopathy of prematurity in the Balearic Islands. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005 Dec; 80(12): 713-8.
17. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011 Dec; 27(6): 623-7.
18. Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. *Acta Paediatr*. 2011 Dec;100(12):1523-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02445.x. Epub 2011 Sep 29. Review.
19. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, Kusaka S. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2012 Feb; 153(2): 327-333.e1.
20. Hård AL, Hellström A. On the use of anti-angiogenic medications for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2011 Aug; 100(8): 1063-5.
21. Mota A, Carneiro A, Breda J, Rosas V, Magalhães A, Silva R, Falcão-Reis F. Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Case Report Ophthalmol*. 2012 Jan; 3(1): 136-41.
22. Orozco-Gómez LP, Hernández-Salazar L, Mogueel-Ancheita S, Ramírez-Moreno MA, Morales-Cruz MV. Laser-ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-preumbral disease. Three years of experience. *Cir Cir*. 2011 May-Jun;79(3): 207-214, 225-32.
23. Mintz-Hittner HA. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Sep-Oct; 22(5): 685-6.
24. Autrata R, Krejčířová I, Senková K, Holouřová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Sep-Oct; 22(5): 687-94.