

Inyección Intravítrea de Bevacizumab, Fotocoagulación Laser u Observación para Retinopatía del Prematuro: Evaluación de Errores Refractivos y Estrabismo a Largo Plazo

Dra. Yalitz López Pimentel¹, Dra. Carla Florencio González¹ Dr. José Asilis Mera².

Afiliación: ¹ Universidad Iberoamericana (UNIBE) Escuela de Medicina, Santo domingo, República Dominicana. ² Departamento de Retina en Clínica de Oftalmología Especializada Dr. Asilis, Santiago, República Dominicana.

RESUMEN

Propósito: Evaluar los errores refractivos y estrabismo a largo plazo en Retinopatía de la Prematuridad (ROP) luego de Inyección Intravítrea de Bevacizumab, Fotocoagulación Láser u observación.

Métodos: Se realizó un estudio cohorte de 55 pacientes (107 ojos) que fueron reevaluados a la edad de 2 años o más. El Grupo 1 consistió de pacientes que recibieron Bevacizumab Intravítrea para ROP estadio 3. El Grupo 2 incluyó pacientes que recibieron Fotocoagulación Laser para ROP estadio 3. El Grupo 3 incluyó pacientes con ROP estadio 1 y 2 que fueron observados.

Resultados: Un total de 107 ojos (55 pacientes) fueron evaluados. La edad promedio a la reevaluación y el equivalente esférico promedio fueron de 3.6 años y -2.94 ± 3.50 D para el Grupo 1; 2.3 años y -

2.69 ± 3.38 D para el Grupo 2; 3 años y $+1.18 \pm 0.79$ D para el Grupo 3 ($p < 0.03$). En la zona 1, el promedio del equivalente esférico fue de -2.92 ± 3.75 D en el Grupo 1 y -4.36 ± 3.78 D en el grupo 2. Se detectó recurrencia en 9 casos, todos del Grupo 1. Estrabismo fue detectado en el 28.5% (6), 26.3%(5) y el 6.6 % (1) de los pacientes del Grupo 1,2 y 3, respectivamente. De toda la muestra, 16.3% (9) de los pacientes presentaron Endotropía y 5.5% (3) Exotropía. **Conclusión:** Tanto tratamiento con IVB como Fotocoagulación laser se relacionaron con el desarrollo de errores refractivos, siendo miopía el error refractivo más frecuente. La zona 1 podría ser considerado como un potencial factor de riesgo independiente. El tipo de estrabismo más común fue la endotropía.

ABSTRACT

Purpose: To assess long term outcome of refractive status and strabismus following Intravitreal Bevacizumab, Laser Photocoagulation and Observation for Retinopathy of Prematurity (ROP). **Methods:** A cohort of 55 patients (107 eyes) were recalled at the age of 2 or more. Group 1 included patients who received Intravitreal Bevacizumab for stage 3 ROP. Group 2 included patients who received Laser Photocoagulation for stage 3 ROP. Group 3 included patients who were observed for stage 3 ROP. **Results:** A total of 107 eyes (55 patients) were evaluated. Mean age at the refraction and mean spherical equivalent were 3.6 years and -2.94 ± 3.50 D for Group 1; 2.3 years and -2.69 ± 3.38 D for Group 2; 3 years and $+1.18 \pm 0.79$ D for group 3 ($p < 0.03$). In zone 1, mean spherical equivalent was -2.92 ± 3.75 D in group 1 and -4.36 ± 3.78 D in group 2. Recurrence was detected in 9 cases, all of Group 1. Strabismus was detected in 28.5% (6), 26.3% (5) and 6.6% (1) patients of Group 1, 2, and 3, respectively. Of all patients, Esotropia was found in 16.3% (9) and Exotropia in 5.5% (3). **Conclusions:** Both IVB and laser were related to the development of refractive errors, being myopia the most frequent disorder. Zone 1 was found to be a potentially independent risk factor. Esotropia was the most common type of strabismus.

PALABRAS CLAVES:

Retinopatía del Prematuro; Bevacizumab; Fotocoagulación Laser; Observación.

KEYWORDS:

Retinopathy of Prematurity; Bevacizumab; Laser Photocoagulation; Observation.

INTRODUCCIÓN

La Retinopatía del Prematuro (ROP) es un trastorno ocular vascular proliferativo que afecta los vasos de la retina de los prematuros [1]. La fase vascular tardía de la retina es dependiente de oxígeno y factores angiogénicos. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se segrega en respuesta a la hipoxia para promover la vascularización de la retina. Cuando el bebé nace prematuro este proceso se ve alterado, ya que el recién nacido ahora está expuesto a un ambiente hiperóxico. Esto conducirá finalmente a la neovascularización y a la consiguiente tracción fibrovascular y desprendimiento de retina, si no es tratado [2,3]. La retinopatía del prematuro sigue siendo la principal causa de ceguera infantil tratable en todo el mundo, representando el 4% de los casos en los países desarrollados y más del 40% de los casos en los países en vía de desarrollo [4,5].

Desde 1980, la fotocoagulación con láser se ha considerado el estándar de oro para tratar la ROP. En los últimos años, los agentes antiangiogénicos, como la Inyección Intravítrea con Bevacizumab (IVB) han surgido como un nuevo tratamiento para ROP [6]. Se ha demostrado que la presencia de ROP conduce al desarrollo de errores refractivos tales como miopía, astigmatismo e hipermetropía [1]. Numerosos estudios han evaluado los resultados después del tratamiento con láser. Sin embargo, todavía hay pocos estudios que evalúan los resultados refractivos y estrabismo después del tratamiento con Bevacizumab.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) y conforme a los requerimientos de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico (Ley HIPPA). Consistió en un estudio tipo cohorte en el cual se incluyeron todos los infantes de 2 años o más que nacieron con una edad gestacional menor de 37 semanas y que fueron diagnosticados con retinopatía del prematuro entre enero del 2009 y diciembre del 2015 en el Centro de Oftalmología Especializada Dr. Asilis. Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los padres antes del tratamiento e inclusión en el estudio. Todos los pacientes del estudio fueron examinados y tratados por el mismo oftalmólogo, que se especializa en retina y recibieron un seguimiento de al menos 6 meses.

Los infantes fueron divididos en tres grupos. Grupo 1: pacientes con ROP estadio 3 tratados con Fotocoagulación Laser; Grupo 2: pacientes con ROP estadio 3 tratados con Bevacizumab Intraviteo (IVB) y el Grupo 3 consistió de pacientes con ROP en estadio 1 y 2 que tuvieron regresión espontánea y fueron solo observados. Adicionalmente, los ojos fueron estratificados por la zona afectada. Los pacientes con ROP en estadio 4 o 5 o con historia de trauma post tratamiento fueron excluidos del estudio.

Los ojos de los neonatos tratados con Laser, se les realizó dilatación pupilar con gotas de tropicamida y fenilefrina (TP) cada 15 minutos, para un total de 3 gotas. Anestésico tópico y dextrosa 5%. Ambos ojos se trataron simultáneamente desde la cresta hasta la ora serrata con disparos

grisáceos a blancos de forma confluentes dejando espacio de $\frac{1}{2}$ del tamaño de la quemadura con láser verde GYC 1000 de 532 nm.

Previa sepsia y antisepsia con yodopovidona 5% en la piel y conjuntiva, se colocó blefaróstato en los ojos tratados con IVB. Se aplicó anestesia tópica. Se inyectó bevacizumab 1.25 mg (0.05 cc) (avastin: genetech Inc) a 1 mm del limbo usando aguja calibre 27.

Todos los ojos tratados fueron cubiertos con antibióticos tópicos y citados a la semana. Los pacientes fueron examinados semanal durante el primer mes o hasta que la vascularización estuviera completa y mensual hasta los primeros 6 meses de vida. Los infantes fueron evaluados por última vez entre Junio y Noviembre del 2016.

Se obtuvieron las siguientes características generales: sexo, edad gestacional, peso al nacer, tiempo en oxigenoterapia, estadio y zona de ROP, hallazgos al fondo de ojo al momento de diagnóstico y la edad al momento de la refracción. Las variables principales evaluadas fueron: errores refractivos, complicaciones y estrabismo.

Los movimientos extra oculares fueron evaluados, en evidencia de estrabismo se le realizaba test de prisma y cover test. Una desviación mayor de 10 dioptrías era considerado como heterotropía.

Se efectuó refracción ciclopegica luego de la aplicación de dos gotas de tropicamida y fenilefrina durante un intervalo de 15 minutos con el auto refractómetro móvil 2win. La evaluación del fondo de ojo se efectuó con un oftalmoscopio indirecto.

Se tomaron fotos del fondo de ojo con la RETCAM pre tratamiento y post tratamiento con el HOURS HD Digital Scope System.

La data estuvo analizada usando el programa Epi Info 7.2. Se utilizó la prueba de t de student para las variables independientes, análisis de varianza (prueba ANOVA) y regresión lineal fueron utilizados. Un valor de P menor de 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un total de 107 ojos (n= 55 pacientes) que cumplieron los criterios de inclusión, distribuidos en grupo 1, grupo 2 y grupo 3, conformaron parte de este estudio. El grupo 1 (láser) consistió en 40 ojos (n = 21) entre los cuales 6 ojos tenían ROP en zona 1, 19 ojos en zona 2 y 16 ojos en zona 3. El grupo 2

(IVB) consistió en 37 ojos (n = 19) entre los cuales 10 ojos tenían ROP en zona 1, 19 ojos en zona 2 y 8 ojos en zona 3. El grupo 3 (observación) consistió en 30 ojos (n = 15) entre los cuales 2 ojos tenían ROP zona 2 y 28 ojos zona 3.

La edad gestacional promedio fue de 30 ± 2.5 semanas (21-32), 29.1 ± 3.2 semanas (23-34) y 29.7 ± 4.2 semanas (21-35) para el Grupo 1, el grupo 2 y el grupo 3, respectivamente. El 49% de todos los pacientes correspondió a la categoría de muy pre término (28-31 semanas). El peso al nacer fue de 1402.8 ± 393.6 gr (680.4-2608.2), 1268.9 ± 479.9 gr (454-2268), 1488.9 ± 557.3 gr (513-2586) para el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Las otras características basales se expresan en el **cuadro no. 1**.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con ROP.

	Grupo 1 (Laser)	Grupo 2 (IVB)	Grupo 3 (Observación)	Valor de P
Ojos (pacientes)	40 (20)	37 (19)	30 (15)	
Zona 1	6 (3)	10 (5)	0 (0)	
Zona 2	19 (10)	19 (10)	2 (1)	
Zona 3	16 (8)	8 (4)	28 (14)	
Genero				
Masculino	13	12	7	
Femenino	8	7	8	0.813
Edad Gestacional (semanas)	30 ± 2.5	29.1 ± 3.2	29.7 ± 4.2	0.464
Peso al nacer (gramos)	1402.8 ± 393.6	1268.9 ± 479.9	1488.9 ± 557.3	0.890
Edad actual (años)	3.6 ± 1.6	2.3 ± 0.9	3 ± 1.3	0.010
Tiempo en oxigenoterapia	16.1 ± 8.2	15.7 ± 10.3	10.8 ± 7.7	0.876

Abreviaciones. ROP= Retinopatía de la Prematuridad; IVB= Bevacizumab Intravítreo. Los valores promedios están expresados por el valor numérico \pm la desviación estándar.

La edad promedio en el momento de refracción fue de 3.6 ± 1.6 años para el grupo 1, 2.3 ± 0.9 años para el grupo 2 y 3 ± 1.3 años para el grupo 3. Los datos sobre los errores refractivos se pudieron evaluar en 104 ojos de los 107 ojos ($n = 55$) que formaron parte del estudio.

Errores Refractivos

El **cuadro no. 2** representa los errores refractivos en los diferentes grupos sin tomar en cuenta la zona ROP afectada. El promedio esférico fue mayor en el grupo 2 con -3.15 ± 3.11 ($p < 0.019$). Los pacientes del grupo 1 desarrollaron astigmatismo más alto, para un valor promedio cilíndrico de -1.50 ± 1.33 D ($p < 0.001$). El promedio del equivalente esférico (SE) fue mayor en el grupo 1 (láser) para un valor de -2.94 ± 3.50 dioptrías (D) y -2.69 ± 3.38 D en el grupo 2 (IVB) ($p < 0.037$). Los pacientes del grupo 3 que no recibieron tratamiento tuvieron un SE

promedio de $+1.18 \pm 0.79$ D a favor de la hipermetropía ($p < 0.037$).

El **cuadro no. 3** muestra los errores refractivos estratificados por grupos y zona ROP afectada. El equivalente esférico promedio fue mayor en los ojos de pacientes del grupo 2 (IVB) zona 1 con -4.36 ± 3.78 D ($p < 0.47$).

Estrabismo

Un 12 % de todos los pacientes ($n=55$) desarrollaron estrabismo. (ver **cuadro no. 4**)

Los pacientes que recibieron tratamiento (grupo 1 y 2) desarrollaron mayor incidencia de estrabismo que los pacientes que no lo hicieron (grupo 3). La endotropía fue el tipo más común de estrabismo con 28.5% (6 pacientes) en el grupo 1 (láser) y un 26. 3% (5 pacientes) en el grupo 2 (IVB). Solo un paciente desarrolló estrabismo en el grupo 3 y fue una exotropía.

Cuadro 2. Errores refractivos en diferentes grupos con Retinopatía de la Prematuridad.

	Grupo 1 (Laser)	Grupo 2 (IVB)	Grupo 3 (Observación)	Valor de P
Promedio esfera	-2.76 ± 2.65	-3.15 ± 3.11	$+1.46 \pm 0.89$	0.019
Promedio cilíndrico	-1.50 ± 1.33	-0.70 ± 0.74	-1.20 ± 0.89	0.001
Promedio Equivalente Esférico	-2.94 ± 3.50	-2.69 ± 3.38	$+1.18 \pm 0.79$	0.037

Abreviaciones. ROP= Retinopatía de la Prematuridad; IVB= Bevacizumab Intravitreo. Los valores promedios están expresados por el valor numérico \pm la desviación estándar.

Cuadro 3. Errores refractivos en ROP estratificado por zona afectada.

	Grupo 1 (Láser)	Grupo 2 (IVB)	Grupo 3 (Observación)	Valor de P
Promedio esférico				
Zona 1	-2.75 ± 2.72	-4.25 ± 3.71	N/A	0.40
Zona 2	-3.45 ± 3.14	-2.93 ± 3.14	+ 1.75 ± 0	0.73
Zona 3	+1.98 ± 1.44	-2.17 ± 1.73	-1.43 ± 0.92	0.21
Promedio cilíndrico				
Zona 1	-1.17 ± 0.41	-0.43 ± 0.46	-	0.005
Zona 2	-1.75 ± 1.65	-0.93 ± 0.88	-0.36 ± 0.18	0.11
Zona 3	-1.35 ± 1.16	-0.54 ± 0.51	-1.26 ± 0.89	0.14
Promedio Equivalente Esférico (SE)				
Zona 1	-2.92 ± 3.75	-4.36 ± 3.78	-	0.47
Zona 2	-3.93 ± 4.33	-1.96 ± 3.40	-1.56 ± 0.09	0.29
Zona 3	+1.83 ± 1.89	-2.16 ± 1.95	+1.15 ± 0.80	0.13

Abreviaciones. ROP= Retinopatía de la Prematuridad; IVB= Bevacizumab Intravítreo. Los valores promedios están expresados por el valor numérico ± la desviación estándar.

Cuadro 4. Desarrollo de estrabismo en pacientes tratados para ROP.

	Grupo 1 (Láser) N= 21	Grupo 2 (IVB) N=19	Grupo 3 (Observación) N= 15	Total N= 55
Estrabismo	6 (28.5%)	5 (26.3%)	1 (6.6%)	12 (21.8%)
Endotropía	4 (19%)	5 (26.3%)	0 (0%)	9 (16.3%)
Exotropía	2(9.5%)	0 (0%)	1 (6.6%)	3 (5.5%)

Abreviaciones. ROP= Retinopatía del Prematuro; IBV= Bevacizumab Intravítreo; N=pacientes.

Recurrencia

Ninguno de los ojos tratados con IVB tuvo recurrencia. Nueve ojos tratados con fotocoagulación láser tuvieron recurrencia y requirieron tratamiento adicional. Entre este grupo, 3 ojos tenían ROP zona 1 y fueron tratados con IVB adicional. Cinco ojos tenían ROP zona 2, de los cuales, 4 fueron tratados con IVB y 1 con láser adicional. Por último,

1 ojo con ROP zona 3 recibió fotocoagulación láser adicional.

Complicaciones

Solo 3 ojos desarrollaron complicaciones después del tratamiento. 1 ojo del grupo 1 (Láser) desarrolló una hemorragia intravítrea y se realizó una vitrectomía (este ojo era una ROP en estadio

3 zona 2 que también se trató con IVB). Dos ojos del grupo 2 (IVB) desarrollaron cataratas.

DISCUSIÓN

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa a largo plazo los errores refractivos y estrabismo en pacientes con Retinopatía de la Prematuridad después de ser tratados con bevacizumab intravítreo en la República Dominicana

Los pacientes tratados con láser (Grupo 1) desarrollaron una miopía ligeramente más alta al observar el valor promedio del equivalente esférico, -2.94 ± 3.50 ($p < 0.03$). Otros estudios informan hallazgos similares [7,8,9]. Sin embargo, al evaluar solo el promedio esférico, el grupo 2 (IVB) desarrolló una miopía mayor con un valor de -3.15 ± 3.11 ($p < 0.01$). Una posible

explicación de esta variación es que en el desarrollo de la miopía en bebés prematuros, diversos factores desempeñan un papel importante, como son, la profundidad de la cámara anterior, la curvatura de la córnea y el grosor lenticular [6,10,11,12]. Factores que no fueron evaluados en nuestro estudio. En los ojos de infantes con ROP no hay cambios en la longitud axial o en la profundidad del vítreo [12]. (ver **cuadro no.5**)

El astigmatismo fue mayor en los niños tratados con fotocoagulación con láser. No se encontraron variaciones en el desarrollo de miopía en la zona 1,2 o 3 al comparar un tratamiento con otro. Del mismo modo, Genoleck et al evaluaron en un estudio los resultados de los errores refractivos de infantes que participaron en el estudio BEAT-ROP a una edad promedio de 2 años y medio, y no encontraron diferencias

Cuadro 5. Comparación resultados con la literatura

Autor	País	Año	Tratamiento	No. De ojos	Edad Gestacional (semanas)	Peso al nacer (gramos)	Edad al momento de refracción	Valor promedio de ES (D)	Estrabismo	Tasa de recurrencia
Asilis et al	República Dominicana	2016	IVB	37	29.1±3.2	1268.9	2.3	-2.69	5/19 (26.3%)	0/37 (0%)
			Laser	39	30±2.5	1402.8	3.6	-2.94	6/21 (28.5%)	9/40 (22.5%)
Hwang et al (6)	USA	2015	IVB	22	24.2±1.0	668.1	2.0	-2.4	N/A	3/22 (13.6%)
			Laser	32	24.8±1.2	701.4	3.0	-5.3	N/A	1/32 (3.0%)
Kuo et al (10)	Taiwán	2015	IVB	27	27.3±2.9	1,080	3.0	-1.20	N/A	N/A
			Laser	26	27.4±2.9	1,007	3.0	-1.64	N/A	N/A
BEAT-ROP (11)	USA	2014	IVB	110	24.4	663	2.5	-1.04	N/A	4/110 (3.6%)
			Laser	84	24.3	684	2.5	-7.13	N/A	17/101 (16.8%)
Chen et al (4)	Taiwán	2014	IVB	40	26.6±1.7	879	2.0	-0.98	N/A	N/A
Martínez-Castellanos Et al (9)	México	2013	IVB	18	29.3±1.8	1,233.3	5.0	-2.25*	1/18	2/18 (11.1%)

*Calculado de la tabla 4, excluyendo 4 pacientes del grupo 1 que fueron ROP estadio 4.

significativas en la severidad de la miopía en la zona 1 y zona 2 posterior dentro de cada tratamiento [10]. Otro estudio no encontró diferencias significativas en los errores refractivos en los ojos con ROP zona 1, sugiriendo que la zona 1 puede ser un factor de riesgo independiente [13]. La zona 1 o polo posterior de la retina, incluye la mácula y el nervio óptico, una injuria a cualquiera de estas estructuras podría conducir a una discapacidad visual severa.

El desarrollo de estrabismo dentro de cada grupo que recibió tratamiento fue ligeramente similar. Otro estudio también encontró una mayor incidencia de estrabismo en los pacientes que reciben tratamiento que en los que no lo hicieron [1]. La retinopatía del prematuro con o sin tratamiento es un factor de riesgo para el desarrollo de estrabismo [14,15].

La fotocoagulación láser se asoció con una mayor tasa de recurrencia. Las complicaciones fueron muy bajas en ambos grupos de tratamiento.

CONCLUSIÓN

En conclusión, tanto la Inyección

REFERENCIAS

1. Gursoy H, Basmak H, Bilgin B, Erol N, Colak E. The effects of mild-to-severe retinopathy of prematurity on the development of refractive errors and strabismus. *Strabismus*. 2014; 22(2): 68–73
2. Camba F, Perapoch Josep y Martín N. Protocolos diagnósticos terapéuticos de la AEP Neonatología. Asociación Española de Pediatría. 2^{da} ed. España. AEP c2008. Capítulo 46, Retinopatía del prematuro; 443-446.
3. Ramírez M. Retinopatía del

Intravítrea de Bevacizumab como fotocoagulación láser se asociaron con baja recurrencia y efectivamente trataron la enfermedad. Los pacientes tratados con láser desarrollaron mayor miopía. La diferenciación en la zona de ROP afectada puede ser crucial y un factor de riesgo por sí solo, especialmente en la zona 1, para el desarrollo de errores refractivos. La incidencia de estrabismo fue mayor en los grupos que ameritaron tratamiento, siendo la Endotropía el tipo más frecuente. Se recomienda la realización de un estudio prospectivo que evalúe el elongamiento corneal, la longitud axial, la profundidad de la cámara anterior y el espesor lenticular. Es imprescindible el buen seguimiento y adecuada evaluación oftalmológica de pacientes con antecedentes de ROP para poder detectar errores refractivos y estrabismo de manera temprano y evitar desarrollo de ambliopía.

Agradecimientos: No se declaran agradecimientos

Conflicto de Interés: Ninguno.

Prematuro. Grupo ROP México. 1^{era} ed. Mexico DF c. Capítulo 5, Clasificación Actual; 45-51

4. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hausberger S, Pöschl EM, Wackernagel W et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *PLoS One*. 2015; 10(6)
5. Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V, Martínez Fernández R, Galdós Iztueta M, Peralta Calvo J

- et al. Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013; 88(6): 231-6.
6. Chen YH, Chen SN, Lien RI, Shih CP, Chao AN, Chen KJ et al. Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes. *Eye (Lond)*. 2014; 28(9): 1080-6
 7. Geloneck M, Chuang A, Clark W, Hunt M, Norman A, Packwood E, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment. *Jama ophthalmology*, 2014; 132: 11
 8. Axer-siegel R. Et al. Diode Laser Treatment of Retinopathy of Prematurity: Anatomical and Refractive Outcomes. *Retina, the Journal of retinal and vitreous diseases*. 2008 28 (6) 339-846.
 9. Hwang C, Hubbard G, Hutchinson A and Lambert S. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5 Year Retrospective Analysis. *American Journal of Ophthalmology* May 2015 122(5): 1008-1015.
 10. Kuo H, Sun I, Chung M, Chen Y. Refractive errors in patients with retinopathy of prematurity after laser photocoagulation or bevacizumab monotherapy. *Ophthalmologica*, 2015; 234: 211-217.
 11. Chen T-C, Tsai T-H, Shih Y F et al. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6140-6148.
 12. Wu W-C, Lin R-I, Shih C-P, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-1916.
 13. Martínez Castellanos M, Schwartz S, Hernández Rojas M, Kon Jara V, García-Aguirre G, Guerrero-Naranjo J, et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow up. *Retina*, 2013; 33: 2.
 14. Hebbandi SB, Bowen JR, Hipwell GC, et al. Ocular sequelae in extremely premature infants at 5 years of age. *J Paediatr Child Health* 1997;33:339–342.
 15. Theng JT, Wong TY, Ling Y. Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. *Singapore Med J* 2000;41:393–397.