

11237

2ej

134



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
Hospital General Centro Médico "La Raza" I.M.S.S.  
Curso de Especialización en Pediatría Médica

**CORRELACION ENTRE LOS VALORES DE HIERRO  
SERICO Y LA PRESENCIA DE RETINOPATIA DEL  
PREMATURO EN PACIENTES RECIEN NACIDOS  
DE PRETERMINO**

**TESIS RECEPCIONAL**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :  
JULIA IRENE MENDEZ LEON

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	PAGINA.
1.- INTRODUCCION .....	1
2.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	2
3.- JUSTIFICACIONES .....	11
4.- OBJETIVOS .....	12
5.- HIPOTESIS .....	13
6.- MATERIA. Y METODOS.....	14
7.- RESULTADOS .....	15
8.- DISCUSION .....	17
9.- CONCLUSIONES.....	19
10.- BIBLIOGRAFIA .....	20

## INTRODUCCION

La primera descripción de la retinopatía del prematuro corresponde a Terry en 1942 describiéndola como una enfermedad en la que existían alteración en el desarrollo del tejido conectivo embrionario con la persistencia de la túnica vascular lentic (1 y 2).

Actualmente se define como una retinopatía vascular proliferativa de la retina periférica, en donde existe una alteración en la formación vascular retiniana, dando como resultado un crecimiento anormal y exagerado de su vasculatura (1).

Campbell en 1951 publica un trabajo en el cual analiza y apoya la importancia que tiene la administración de oxígeno como causa de la retinopatía del prematuro (2).

Su frecuencia varía del 40 al 65% en los pacientes recién nacidos con peso al nacimiento entre 1000 y 1500 g, incrementándose al 70% en los pacientes con peso menor de 1000 g (12 y 13).

Desde su primera descripción hasta la actualidad se han descrito múltiples trabajos, sin embargo aún no es concluyente de cual o cuales factores son los causantes del inicio de esta patología.

Existen factores de riesgo que han sido relacionados con el inicio del proceso, como el peso menor de 1500 g al nacimiento, la edad gestacional menor de 34 semanas de gestación, la administración de oxígeno por períodos prolongados, que sin embargo no explican totalmente su inicio.

Actualmente se descarta la posibilidad de que no existe relación entre las concentraciones altas de hierro ionizado, capaz de catalizar la formación de especies de oxígeno tóxico, ya que no existen estudios al respecto.

En 1951 Campbell publica un trabajo en el cual apoya la importancia que tiene la administración de oxígeno como -- causa de la Retinopatía del Prematuro (2)

Hasta la actualidad se han escrito un sinnúmero de -- artículos que analizan la importancia del oxígeno en esta -- entidad.

Dentro de los aspectos más importantes en este momento en cuanto a la etiología del paucimiento existen diferentes estudios que analizan la importancia de los radicales libres, así como las concentraciones del hierro sérico, los niveles de xantinas e hipoxantinas, con la finalidad de encontrar él o los factores que determinan su aparición (3-9)

#### FRECUENCIA

En el estudio original de Terry se reporta una incidencia del 12% en los pacientes con peso al nacimiento de menos de (1362 g), basados en los porcentajes de una muestra de 50 pacientes. En 1977 Kingham reporta un 10% en la incidencia de todos los niños que presentan al nacimiento menos de 3 libras ( 1352 g) (10,11)

Actualmente su presentación varía del 40-65% en los -- pacientes recién nacidos con peso al nacimiento de entre -- 1000-1500 g, incrementándose al 70% en los nacientes con peso menor de 1000 g, deduciéndose como lo menciona Friendly; La -- frecuencia de la Retinopatía del Prematuro es inversamente -- proporcional al peso del paciente al nacimiento ( 12-13)

CLASIFICACION

En 1953 Reese propone la primera clasificación del padecimiento en el artículo llamado A classification of Retrolental Fibroplasia, publicado en el Am J Ophthalmol, tomando como factores de importancia a los estadios activos y a las lesiones cicatriciales, dividiendo a los estadios activos en: a) Retinianos b) Retino-Vitreos, así como a las lesiones cicatriciales en 5 grados.

Posteriormente en 1977 Kingham propone una clasificación en la cual no hace una diferencia de los estadios activos y las lesiones cicatriciales, sino los agrupo en 5 estadios, iniciando en la etapa I con la dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos hasta el estadio V en el cual se reporta un desprendimiento total de la retina (10)

Actualmente se utiliza la clasificación publicada en 1984 en la revista Pediatrics con el título de An International Classification of Retinopathy of Prematurity, en la cual se toma en consideración el tipo de lesión y su extensión, de acuerdo con las diferentes zonas que se delimitan como se muestra en el siguiente párrafo.

Se divide al plano retiniano en 3 zonas; tomando como centro a la papila del nervio óptico, por considerarse que en este sitio es de donde parten los vasos sanguíneos hacia el resto de la retina hasta llegar a la ora serrata.

La zona I se denomina zona interna; es un círculo del tamaño de dos veces la distancia del disco óptico a la fovea en cualquier dirección desde el disco óptico.

La zona II se extiende desde los límites externos de la zona I hasta el punto tangencial a la ora serrata en el sector nasal y alrededor del área cerca del ecuador anatómico en el sector temporal.

La zona III es la parte formada por una media luna de la retina localizada anteriormente a la zona II.

En esta clasificación se especifica la extensión de la enfermedad, refiriéndose como los meridianos 1,2,3 y así sucesivamente hasta el meridiano de las 12.

Por último, es indispensable mencionar los estadios en que se divide este padecimiento.

traciones de oxígeno altas, por tiempo prolongado que por medio de la liberación de radicales libres provocan la formación de neovasos retinianos anómalos ( 4,14-17 ).

Se ha mencionado que los niveles de Pa O<sub>2</sub> para que se manifieste éste padecimiento debe ser superior a 100 mm Hg-- (14,16,18) con una duración de muy variable forma y con un mi ni o de 7 días a 60, sin embargo para Lucey basta con una ex po si ci ó n de 4 Hrs a una concentración de 150 mm Hg para au me nt ar la forma de frecuencia en forma considerable.

Por otra parte se debe mencionar que todos estos pacientes que ingresan a los servicios de terapia intensiva tienen una pa to l o g i a de fondo motivo de su ingreso que es muy va ri a d a, por ejemplo: Prematuro, hemorragia intraventricular apnea neonatal, membrana hialina, persistencia de conducto arterioso, avitaminosis E, en los cuales se hace indispensable su manejo con concentraciones de oxígeno en forma elevada (12 14,16,19 ).

Sin embargo en 1984 Burton J. Khusner, publica un estudio en donde menciona la presencia de la Retinopatía del Prematuro en pacientes no expuestos a Oxígeno-terapia, sugiriendo que la lesión en este tipo de pacientes puede desarrollarse in ú te ro, evolucionando a la cicatrización sin tenerse ningún factor predisponente ni precipitante en forma obvia (15)

Actualmente, no conformes los investigadores con lo que hasta el momento se sabe de los factores que intervinieron en la génesis del padecimiento, se propone la teoría multi factorial de la patogénesis de la Retinopatía del Prematuro.

Gerome L. y Sullivan del Centro Médico de la Universidad del sur de Carolina, proponen una nueva teoría. Mencionan la estrecha relación que existe entre los niveles de Hierro sérico y la presencia de la Retinopatía del Prematuro, sin embargo no existen otros trabajos que apoyen esto (20), solo se tiene como antecedente otro trabajo del mismo autor en donde se analiza la diferencia de frecuencia en la presentación de Infarto del Miocardio en relación al sexo y la edad de los pacientes con la cifra del Hierro sérico, teniendo como conclusión que el riesgo de la enfermedad miocárdica aumenta en las mujeres posterior a la menopausia, por un aumento en los depósitos y en la cifra del hierro sérico (6).

un trabajo en donde se demuestra que en todos los pacientes aunque no sean sometidos a oxigenoterapia suplementaria encon-  
tramos niveles elevados en relación al grado de inmadurez de  
los vasos retinianos, proponiendo que estos niveles elevados  
en la tensión del oxígeno causan un efecto inhibitor en la  
remoción del dióxido de carbono, atribuyéndole participación  
en la neovascularización, por ocasionar acidosis tisular y  
vasodilatación. (25)

A pesar de estas investigaciones aún no se puede en-  
contrar cual es el factor más importante, proponiendo Mc Phar-  
son que la célula de Huso en la retina avascular, hiperoxige-  
nada, inducirá la neovascularización retiniana en este senti-  
do. La inducción de la neovascularización se puede dividir  
en 3 eventos: 1) La activación de la célula en huso, como re-  
sultado en el aumento de las uniones entre las células adya-  
centes secundario a un aumento del volumen citoplasmático del  
retículo endoplásmico rugoso, finalmente en la producción y  
síntesis del factor angiogénico 2) La maduración de la cé-  
lula en huso esta asociada con la disminución de los espacios  
celulares de unión, una disminución del volumen citoplasmáti-  
co del retículo endoplásmico rugoso y con el cese en la sínte-  
sis de los factores angiogénicos 3) Los miofibroblastos in-  
vaden el vítreo concomitantemente con la maduración de la cé-  
lula en huso proporcionando la fuerza traccional que puede  
producir la separación de la retina (26)

Actualmente mediante estudios de microscopía electró-  
nica, se ha podido demostrar que las células en huso son las  
responsables de los cambios vasculares asociados a la Retino-  
patía del Prematuro, ya que su persistencia evita la canaliza-  
ción de los vasos en desarrollo.

Debe mencionarse una vasoconstricción severa en los va-  
sos en desarrollo con producción de anoxia con necrosis de  
la célula endotelial, vaso: Obliteración y finalmente neovas-  
cularización (22).

Debe descartarse la posibilidad de que las concentra-  
ciones de Hierro Ionizado, capaz de catalizar de la formación  
de especies de oxígeno tóxico, esto apoya la hipótesis de que  
la Retinopatía del Prematuro, se inicia por la presencia de  
niveles elevados de oxígeno, solo con la presencia de con-  
centraciones elevadas de Hierro. (5-7)



A pesar de todos estos estudios, siempre existe una relación directa de las concentraciones de oxígeno y de la duración de la exposición, como es demostrado en una gran cantidad de estudios. (1,16,27,28,)

### PRONOSTICO Y COMPLICACIONES

La evolución que presenta los pacientes con ésta entidad depende del Estadio de Clasificación en la cual se encuentra en el momento del Diagnóstico, como por ejemplo: en los casos de los pacientes clasificados dentro de los grados I-II de Reese, en el 80% de estos pueden presentar una remisión si no total, si en forma importante. En el paciente con el estadio III es menos probable y puede presentarse aprox. a las 23 semanas de edad. Sin embargo los resultados en los pacientes en el estadio V de la Clasificación Internacional son los de peor pronóstico. (12,29)

En 1981 el número de niños con ceguera a consecuencia de Retinopatía del Prematuro fué de aproximadamente 546 basados en la estadística de su bajo peso al nacimiento. Aproximadamente 2100 niños fueron afectados por la enfermedad en forma anual (30).

En éstos pacientes la más importante de las secuelas es la ceguera, producida por el desprendimiento de la retina, a consecuencia de la retracción del tejido fibroso-vascular-retrocristaliniano que se forma, ésto sucede en aprox. 1.8% de todos los niños con peso al nacimiento menor de 1500 g que presentan el padecimiento.

La evolución final cicatricial dura aprox. 6 meses-- por lo que debe efectuarse controles como mínimo durante ese tiempo en los pacientes con factores de riesgo.

En ocasiones la Retinopatía del Prematuro produce finalmente strosis del globo ocular y glaucoma secundario en forma ocasional.

La tracción que ejerce la membrana retrocristaliniana-- parte de la papila hacia la zona temporal desplazando generalmente la m'cula, puede dar lugar a desgarros periféricos de la retina y por último desprendimiento total de la retina.

Dentro de las alteraciones refractivas que se presentan se encuentran la miopía, aunque para algunos autores la --

consideran como consecuencia de la prematuridad y no exclusiva de la Retinopatía del Prematuro.

### TRATAMIENTO

Los métodos de manejo se pueden dividir en 4:

- a) Prevención
- b) Tratamiento médico
- c) Crioterapia
- d) Procedimientos quirúrgicos

En este momento:

a) Prevención: Es importante tener en cuenta en las salas de Terapia Intensiva Neonatal el mantener las concentraciones de oxigenoterapia menores que sean necesarias para el tratamiento de los padecimientos de fondo, además de llevar a cabo monitoreos continuos ya sea por métodos no invasivos (medición transcutánea de la PaO<sub>2</sub>) o por medio de métodos invasivos (Catéter intrarterial) manteniendo niveles estables de PO<sub>2</sub> sin variaciones bruscas ( 3,17,28,31,32).

b) Tratamiento médico: Ya desde 1949 William Councilman hace referencia de la importancia del estudio de los niveles de Vitamina E en los pacientes recién nacidos y su administración profiláctica para la prevención de la Retinopatía del Prematuro.

Actualmente muchos autores apoyan su administración - todos confirmando la utilidad que tiene en la reducción de su frecuencia. ( 13,15,17,23,33)

c) Crioterapia: Hindle, Willow, Mousel, Tasman entre otros, así como los trabajos de tipo multicéntrico que se realizan en los Estados Unidos actualmente analizan la aplicación de este procedimiento, reportando resultados en muchas ocasiones contradictorios sin embargo apoyan en la mayor parte de ellos su uso (25,34-36)

d) Procedimientos quirúrgicos: En caso de presentarse un desprendimiento de retina o la formación de tejido fibrovascular, las lesiones se pueden remover con la realización de una vitrectomía a cielo abierto y cirugía de retina en caso de ser necesario como lo menciona Tresse. (37)

### JUSTIFICACION

En nuestra institución se encuentran funcionando en este momento varias unidades de Terapia Intensiva neonatal, -- las cuales manejan a un número importante de pacientes recién nacidos, dentro de los cuales existen algunos que por su padecimiento de fondo asociado a su estado de inmadurez -- necesitan ser sometidos a tratamiento con concentraciones altas de Oxígeno-terapia.

Actualmente no se tienen estadísticas de la frecuencia de presentación de la Retinopatía del Prematuro en estas unidades, lo que representa un factor de importancia, debido a que se pueden producir en este tipo de pacientes complicaciones tan severas como la ceguera.

Por otra parte, estudios actuales mencionan la importancia que tiene la cifra del hierro sérico en los pacientes recién nacidos, de pretérmino con bajo peso al nacer, -- factor que de ser esencial en su producción, podría en caso de ser posible modificar su concentración, ayudando a que estos pacientes toleraran concentraciones altas de oxígeno por tiempo prolongado sin producirse esta entidad. Por lo que este trabajo plantea esta última posibilidad para ser estudiada más a fondo.

Por último creemos que el paciente sometido a este manejo debe ser valorado por un servicio de Oftalmología, siempre que sea sometido a Oxigenoterapia por más de 10 días, justificándose esto en los hallazgos que se observarían ya que no existen estudios que lo apoyen en nuestro medio.

### OBJETIVOS INMEDIATOS

a) Conocer la correlación entre los niveles del hierro sérico en pacientes recién nacidos y la presencia de Retinopatía del prematuro, al ser sometidos a oxigenoterapia prolongada.

b) Resaltar la importancia del hierro sérico para la presentación de la Retinopatía del prematuro.

### OBJETIVOS MEDIATOS

a) Servir de apoyo como estudio preliminar para investigaciones posteriores que estén encaminadas a conocer la etiología del padecimiento.

b) Aportar datos para el manejo de los pacientes sometidos a oxigenoterapia prolongada en los servicios de Terapia Intensiva Neonatal.

### HIPOTESIS DE NULLIDAD

No existe diferencia en la frecuencia de presentación de Retinopatía del Prematuro, en pacientes recién nacidos, de pretérmino, con peso al nacimiento de menos de 1500g que son expuestos a oxigenoterapia prolongada ( más de 10 días y con cifras de hierro sérico igual o mayor de 148mcg/dl que en aquellos que presentan cifras de hierro menores de 148mcg/dl.

### HIPOTESIS ALTERNATIVA

Es mayor la frecuencia de Retinopatía del Prematuro en recién nacidos de pretérmino, con peso menor de 1500 g, expuestos a oxigenoterapia prolongada y cifras de hierro sérico mayores de 148 mcg/dl en comparación con aquellos que tienen cifras de hierro sérico menor.

## MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este estudio se incluyeron 10-pacientes que cumplieron los criterios de inclusión especificados en el diseño de la investigación ( Recien nacidos de más de 5 semanas de vida extrauterina y menores de 8 semanas con edad gestacional menor de 34 semanas, peso al nacimiento de 1500 g o menos y que requirieron oxigenoterapia por un tiempo mayor de 10 días) captados durante el periodo del 1 de Noviembre de 1988 al 8 de Diciembre del mismo año, siendo manejados en las Terapias Intensivas Neonatales del Hospital General del Centro Médico La Raza y del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3.

A todos los pacientes que ingresaron en el estudio se les solicitó la cuantificación de la cifra de Hierro sérico y se realizaron exploraciones Oftalmológicas del fondo de ojo, utilizando un oftalmoscopio de tipo indirecto, previa dilatación pupilar con aplicación de 3 dosis de colirios de Fenilefrina al 2.5% y Tropicamide, cada 20 minutos.

Los resultados de la cuantificación del hierro sérico y los hallazgos en la exploración oftalmológica se capturaron en formatos especiales diseñados para tal efecto, uno de tipo personal, en donde se incluía la ficha de identificación del paciente, incluyendo edad real, edad gestacional, fecha de ingreso, fecha de inicio de oxigenoterapia, cifra de hierro sérico obtenida, y los hallazgos exploratorios del fondo del ojo, por otra parte también se utilizó un formato para el concentrado de todos los pacientes analizados.

Posteriormente al terminar la etapa de captación de información, se procedió al análisis estadístico de los resultados, utilizando la prueba estadística de P de Fisher por el número de pacientes analizados.

Por último se solicitó su revisión para aprobación y su impresión.

### RESULTADOS

En los pacientes que se ingresaron al estudio los diagnósticos de ingreso fueron: Síndrome de dificultad respiratoria en 4, Enterocolitis en 1, Bronconeumonía en 2, Hiperbilirrubinemia en 1, Septicemia en 2, predominando como ya se mencionó el Síndrome de Dificultad respiratoria, motivo por lo que se hacía necesario su manejo con Oxigenoterapia.

La edad de los pacientes se encontró entre las 5 y las 7 semanas de vida extrauterinas predominando las 5 semanas en 4 pacientes y 3 de 7 y 6 semanas.

La edad gestacional fluctuó entre las 13 semanas a las 34 semanas encontrando una media de  $32 \pm 3$  semanas como media.

En relación a la  $FiO_2$  todos los pacientes fueron sometidos a oxigenoterapia por más de 10 días encontrando en 6 pacientes promedio de  $FiO_2$  igual o mayor de 50% y en 4 menor de 50%.

La correlación entre la cifra de Hierro sérico y la presencia de Retinopatía del Prematuro se analizó utilizando la prueba estadística de p de Fisher encontrando un valor significativo de  $p = 0.03$  menor de 0.05 ya que se encontraron 3 pacientes en los que se reportó una cifra de Hierro sérico igual o mayor de 148mcg/dl, que presentaban Retinopatía del Prematuro, no encontrándose pacientes con cifra alta de Hierro sérico sin Retinopatía, por otra parte en 1 paciente se reportó la cifra de Hierro sérico menor de 148mcg/dl y se encontró retinopatía, finalmente en 6 pacientes se encontró una cifra de Hierro sérico normal y a la exploración oftalmológica no se encontraron hallazgos de este padecimiento.

CORRELACION ENTRE LOS VALORES DE HIERRO SERICO  
Y LA PRESENCIA DE RETINOPATIA DEL PREMATURO  
EN PACIENTES RECIEN NACIDOS DE PRETERMINO.

RP

Fes

mcg/dl	SI.	NO.	Total.
$\geq 148$	3	0	3
$\leq 148$	1	6	7
Total.	4	6	10

RP.- RETINOPATIA DEL PREMATURO.

Fes.- HIERRO SERICO

Tabla 1.



Tomando en cuenta los antecedentes de la literatura mundial, que definen al grupo de más alto riesgo como el formado por todos los pacientes con peso al nacimiento de 1500 g ó menos, además por ser de una edad gestacional igual o menor de 34 semanas todos los pacientes que participaron en el estudio, se encontraban con una media de la edad de 33, 2 semanas de gestación, dato que corrobora la importancia como factor de riesgo a la prematuridad.

En cuanto al peso los pacientes que presentaron la retinopatía del prematuro eran menores de 1500 g.

En el estudio se excluyó un paciente debido a que la exploración oftalmológica del fondo de ojo no fue posible -- por existir una probable persistencia de vitreo primario hiperplásico .

Por último uno de los más importantes factores de riesgo, confirmado en una gran infinidad de artículos, como es la concentración del oxígeno y la presión de éste, utilizado en todos nuestros pacientes en donde fué indispensable su uso debido al adelgazamiento de fondo que presentaban, de los cuales en 6 la  $FiO_2$  fue igual o mayor de 50% y en 4 menor del 50%.

Consideramos que éste trabajo debe ser un estudio preliminar y servir de apoyo para la realización de otros durante un mayor tiempo, seguimiento y número de pacientes para poder detectar oportunamente a todos aquellos pacientes con factores de riesgo que sean manejados en unidades de terapia intensiva neonatal, tomando en cuenta además a las cifras de hierro sérico como un parametro al alcance de nuestro medio útil en el diagnóstico y manejo de la retinopatía del prematuro .

Analizando los resultados obtenidos se cumplieron -- los objetivos inmediatos trazados en el diseño de la investigación ya que se conoció la correlación entre los niveles de hierro sérico en pacientes recién nacidos y la retinopatía del prematuro, al ser sometidos a oxigenoterapia así como resaltar la importancia del hierro sérico para la presentación de la retinopatía del prematuro, encontrándose relación significativa estadísticamente.

### CONCLUSIONES

- 1.- La retinopatía del prematuro es un padecimiento que se presenta en pacientes con edad gestacional de menos de 34 semanas, con peso al nacimiento de menos de 1500 g sometidos a oxigenoterapia prolongada.
- 2.- En todos los pacientes con retinopatía del prematuro del estudio hubo manejo con  $FiO_2$  igual o mayor del 50% por más de 10 días.
- 3.- En nuestro trabajo hubo correlación significativa entre los niveles de hierro sérico y la frecuencia de presentación de la retinopatía del prematuro.
- 4.- Es mayor la frecuencia de retinopatía del prematuro en recién nacidos de pretérmino, con peso menor de 1500 g, expuestos a oxigenoterapia prolongada y cifras de hierro sérico iguales o mayores de 128  $\mu\text{g/dl}$ , en comparación con aquellos que tienen cifras de hierro sérico menor.
- 5.- Es necesario la realización de más trabajos con un mayor número de pacientes y por un tiempo mayor para reafirmar la importancia que tiene el hierro sérico en la retinopatía del prematuro.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- An International Classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984;74: 127-133.
- 2.- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; A clinical approach. *Med J.* 1951; 2: 40-50.
- 3.- Brattety K, Swanstrom S. Hypoxanthine concentration in plasma during the first two hours after birth in normal- and asphyxiated infants. *Pediatr Res* 1982;16:152-155.
- 4.- Dormandy T. An approach to free radicals. *The Lancet* 1983 29; 1010-1013.
- 5.- Sullivan L. Retinopathy of prematurity and iron a modification of the oxygen hypothesis. *Pediatrics* 1986;90:1171.
- 6.- Sullivan J. Iron and sex difference in heart disease risk. *The Lancet* 1981;13:1293-1294.
- 7.- Editorial. Metal Chelation therapy, oxygen radicals and human disease. *The Lancet* 1985;19:143-45.
- 8.- Swanstrom S, Brattety E. Hypoxanthine as a test of perinatal hypoxia as compared to lactate base deficit and Ph. - *Pediatrics Res* 1982; 16:156-160.
- 9.- Saugstad O, Rognum T. High postmoryem levels of hypoxanthine in the vitreous humor of premature babies with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1988;81: 395-398.
- 10.-Kingham J. Acute retrolental fibroplasia. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1983;90:425-427.
- 11.-Shainian L, Malachowski N. Retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1977; 25: 39-47.
- 12.-Gunn T, Easdown J, Auterbridge E, Aranda J. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;6:1096-1100.
- 13.-Pats A. Current therapy of retrolental fibroplasia. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1983;90:425-427.
- 14.-Purohit D, Ellison C, Zierler S, Mierrinen O, Nadas A. -- Risk factors for retrolental fibroplasia. Experience with 3,025 premaure infants. *Pediatrics* 1985;76: 339-344.
- 15.-Bell e, Brown E, Milner R. Vitamin E absorption in small-premature infants. *Pediatrics* 1979;63:830-832.
- 16.-Lucy J, Dangman B. Areenation of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82-88.

- 17.--Writh S, Filer J. Vitamin E blood levels in premature and full term infants. *Pediatrics* 1951;7:386-393.
- 18.--Kinsey E, Arnold A, Stern L. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental-fibroplasia. A report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-668.
- 19.--Kingham J. Acute retrolental fibroplasia. *Arch Ophthalmol* 1977;95:39-47.
- 20.--Sullivan J. Retinopathy of prematurity and iron. A modification of the oxygen hypothesis. *Pediatrics* 1986;92:1171.
- 21.--Councilman W, Uhler E. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalm* 1949;32:1631-1637.
- 22.--Hittner E, Kretzer F, Rudolph A. Prevention and management of retrolental fibroplasia. *Hospital practice* 1984;85-99.
- 23.--Tauswell K, Freeman B. Pulmonary antioxidant enzyme maturation in the fetal and neonatal rat, developmental profiles. *Pediatrics* 1983;18:584-587.
- 24.--Editorial. Metal chelation therapy, oxygen radicals, and disease. *The Lancet* 1985;3:143-145.
- 25.--Wolbarsht M, Shearlin W. Retinopathy of prematurity. A new look at an old disease. *Ophthalmic Surg* 1983;14:919-924.
- 26.--Tasman W. A pilot study on cryotherapy and active retinopathy of prematurity. *Arch Clin Exp Ophthalm* 1986;24:201-202.
- 27.--Parohit N, Ellison C, Zierler S. A risk factors for retrolental fibroplasia; experience with 3025 premature infant. *Pediatrics* 1985;76:339-344.
- 28.--Phelps D, Rosebaum A. Effects of marginal hypoxemia on recovery from oxygen-induced retinopathy in the kitten model. *Pediatrics* 1984;73:1-6.
- 29.--Machmer R. Description and pathogenesis of late stages of prematurity. *Ophthalmology* 1985;92:1000-1004.
- 30.--Dormandy T. An approach to free radicals. *The Lancet* 1983 29:1010-1013.
- 31.--Kushner B, Gloecker E. Retrolental fibroplasia in full term infants without exposure to supplemental oxygen. *Am J Ophthalmol* 1951;97:148-153.
- 32.--Glass P, Gordon B. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Eng J Med* 1985;313: 401-404.

- 33.-Schaffer D, Johnson L. Vitamin E and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1985;92:1005-1011.
- 34.-Hindle N. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: Timing of intervention. *Br J Ophthalmol*;1986;70:276-296.
- 35.-Editorial: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1988;106:463-464.
- 36.-Tasman W, Brown G, Schaffer D. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:580-585.
- 37.-Tress M. Visual results and prognostic factors for vision following surgery for stage V retinopathy of prematurity. *ophthalmology* 1986;93:574-579.