



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL
“DR MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

**“ASOCIACIÓN DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO CON
TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS”**

**T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

**P R E S E N T A
DRA. ELIZABETH VÁZQUEZ DEL RÍO**

**ASESOR:
DR. GERARDO FLORES NAVA**

MÉXICO, D.F.

MARZO 2007





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS, por guiarme a lo largo
del camino con prudencia.

A mis padres, por apoyarme
incondicionalmente es este proceso

A mi esposo, por ser un espíritu guerrero.

A mis maestros, por darme sabiduría
y tener paciencia en cada jornada.

Y a mis pacientes y sus familiares, por ser
un libro abierto y dejarnos aprender.

AUTORIZACIÓN

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación

Dra. Irma Jiménez Escobar
Profesora titular del curso

Dr. Gerardo Flores Nava
Asesor de tesis.

ÍNDICE

I. Antecedentes históricos.....	5
II. Marco de Referencia.....	9
III. Planteamiento.....	12
IV. Justificación.....	12
V. Objetivo.....	12
VI. Hipótesis.....	12
VII. Diseño.....	13
VIII. Material y Métodos.....	13
IX. Desarrollo de la investigación.....	15
X. Resultados	16
XI. Discusión.....	19
XII. Conclusiones.....	20
XIII. Referencias Bibliográficas.....	21

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La primera vez que se identificó la retinopatía del prematuro en su forma severa fue con la aparición de lesiones membranosas opacas blanco grisáceas detrás del cristalino, por Terry, en 1942, lo que se denominó fibroplastia retrolental.(1,2) Owens en 1949 sugirió que se debía probablemente a una vasculopatía retiniana ya que demostró que el sistema hialoideo fetal desaparecía en el periodo neonatal temprano y que de ésta manera no participaba en la formación de las masas fibrosas del vítreo anterior, y que había disminución de las arteriolas y venas retinianas en las fases proliferativas.(1,2) Frederwal en 1951 confirmó a nivel histopatológico que la enfermedad se debía a una vasculopatía proliferativa.(1,2) En la década de los 50's, según estudios realizados por Landmark existía una fuerte asociación entre la terapia con oxígeno en pacientes prematuros y el desarrollo de retinopatía.(1,2)

Posteriormente en la década de los 70's y 80's ocurrió un aumento en la incidencia de retinopatía del prematuro a pesar de la sofisticada tecnología en la monitorización de niveles de oxígeno. En la década de los 80's se le da el nombre de retinopatía del prematuro debido a que este término puede ser utilizado para referirse a todas las fases de los cambios retinianos que se observan en pacientes prematuros, el término de fibroplastia retrolental es inapropiado en las fases agudas de ésta enfermedad ya que únicamente describe los cambios cicatrizales tardíos que involucran a los ojos de los niños severamente afectados.(1,2,3)

Para clasificar la retinopatía del prematuro se utiliza la International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP).(4,5,6,7) Este sistema de clasificación consta de 4 componentes:

1. La localización hace referencia a la distancia hasta la que han progresado los vasos sanguíneos retinianos en desarrollo. La retina se divide en tres círculos o zonas concéntricas:

- a. La zona 1 consiste en un círculo imaginario en cuyo centro se encuentra el nervio óptico y un radio de 2 veces la distancia desde el nervio óptico hasta la mácula.
- b. La zona 2 se extiende desde el borde de la zona 1 hasta el ecuador del lado nasal del ojo, y aproximadamente, la mitad de la distancia hasta la ora serrata del lado temporal.
- c. La zona 3 consta del área semilunar externa que se extiende desde la zona 2 hasta la ora serrata temporalmente.

2. La gravedad hace referencia al estadio de la enfermedad.

ESTADIO 1: LINEA BLANCA ESTRECHA. Corresponde al aspecto de una línea de demarcación que separa la retina normal de la retina avascular infredesarrollada, lo cual representa el primer signo oftalmológico de la retinopatía del prematuro.

ESTADIO 2: BORDE. Incluye la formación de una cresta de tejido cicatrizal cuya altura y amplitud reemplazan la línea del estadio 1. Se extiende hacia dentro desde el plano de la retina; puede tener un color blanco o rosado.

ESTADIO 3: BORDE CON PROLIFERACION FIBROVASCULAR

EXTRARRETINIANA. La cresta incluye una proliferación fibrovascular extrarretiniana. En el borde de la cresta se desarrollan vasos sanguíneos anómalos y tejido fibroso que se extiende hasta el vítreo, se subdivide en leve, moderado y severo.

ESTADIO 4: DESPRENDIMIENTO DE RETINA. Puede producirse un desprendimiento retiniano parcial cuando el tejido cicatrizal efectúa una tracción en la retina. Se subdivide a su vez en estadios 4a y 4b. El 4a representa un desprendimiento parcial de retina que no afecta la mácula, de modo que las posibilidades de visión son

buenas si la retina se reaplica. El 4b se refiere a un desprendimiento de retina parcial incluyendo a la mácula, y por consiguiente, limita la probabilidad de visión útil en dicho ojo.

ESTADIO 5: DESPRENDIMIENTO DE RETINA TOTAL EN FORMA DE TUNEL.

La incompetencia vascular progresiva es notada por aumento de la dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos periféricos, ingurgitación vascular del iris, rigidez pupilar y turbidez vítrea. Por lo que existe un desprendimiento retiniano completo, la retina adopta un aspecto de embudo.

3. Las formas plus son una designación adicional que hace referencia a la presencia de dilatación vascular y a la tortuosidad de los vasos retinianos posteriores. Esto indica un grado severo de retinopatía y puede asociarse con ingurgitación vascular del iris, rigidez pupilar y opacidad del vítreo. La forma plus que se asocia con una zona 1 se denomina enfermedad rush: este tipo de retinopatía muestra tendencia a progresar de manera extraordinariamente rápida.

4. La extensión hace referencia a la localización de la enfermedad y se describe tomando como referencia la semejanza de la zona con la esfera de un reloj, e indicándola como la hora que marcarían las agujas hipotéticas de ese reloj.

La definición del umbral y preumbral de la retinopatía del prematuro es:

1. El umbral de la retinopatía es de 5 horas u 8 horas acumuladas del estadio 3 con forma plus en la zona 1 o en la zona 2. Este es el nivel de gravedad al cual se predice que el riesgo de ceguera se acerca al 50% y por consiguiente se recomienda el tratamiento.

2. El preumbral de la retinopatía se centra en lo siguiente: zona 1 de retinopatía de estadio inferior al umbral; zona 2 de retinopatía con estadio 2 y forma plus; zona 2 de retinopatía con estadio 3 sin forma plus, o zona 2 de retinopatía en estadio 3 con forma plus con un número inferior al umbral de sectores del estadio 3. Los neonatos con una retinopatía preumbral tienen un tercio de posibilidades de requerir tratamiento quirúrgico y una sexta parte de posibilidades de pérdida extrema de la visión, si no se instituye un tratamiento inmediato cuando se alcanza el umbral. Con el tratamiento la posibilidad de padecer pérdida visual extrema es una doceava parte.

La clasificación original de Reese modificada (2) incluye aspectos como localización de la enfermedad en la retina y extensión del crecimiento de la vasculatura incluida.

Por su localización: La retina se divide en 3 zonas circulares; la I correspondiente al polo posterior o zona interna; la II va de la periferia de la zona I a los puntos tangenciales correspondientes a las tres horas en el ojo derecho y a las nueve horas en el ojo izquierdo, de la carátula de un reloj imaginario, y alrededor de una región cercana al ecuador anatómico temporal; la III es el área semilunar restante, entre la retina anterior y la zona II, y es el sitio más frecuentemente afectado por este padecimiento.

Por su extensión: se especifica con fundamento en las horas señaladas en la carátula de un reloj imaginario, y de acuerdo a cómo el observador mira cada ojo, así las tres horas corresponden al lado nasal cuando se trata del ojo derecho y al lado temporal para el ojo izquierdo; las nueve horas están del lado temporal del ojo derecho y del lado nasal en el izquierdo.

Por el estadio evolutivo de la enfermedad: se clasifica en 5:

1. Línea de demarcación
2. Intersección o arista
3. Proliferación fibrovascular extrarretiniana
4. Desprendimiento subtotal de la retina
5. Desprendimiento total de la retina; puede ser anterior o posterior.

MARCO DE REFERENCIA

La retinopatía de la prematurez es un trastorno de la vasculatura retiniana en desarrollo que resulta de la interrupción de la progresión normal de los vasos retinianos recién formados. En la retina que se desarrolla normalmente no hay vasos retinianos hasta aproximadamente las 16 semanas de gestación. Hasta entonces el oxígeno difunde desde la circulación coroidea subyacente. A las 16 semanas, en respuesta a un estímulo desconocido, las células derivadas del mesénquima que discurren en la capa de fibras nerviosas salen de la cabeza del nervio óptico. Estas células llamadas células fusiformes, son las precursoras del sistema vascular retiniano. Una fina red capilar avanza a través de la retina hasta la ora serrata o borde retiniano. Se forman vasos más maduros por detrás de ésta red que avanza.(1,2,3,4,5,6,)

La vascularización sobre el lado nasal de la ora serrata está completa aproximadamente a los 8 meses de gestación, mientras que por el lado temporal comúnmente se completa al término. Una vez que se encuentra completamente vascularizada, la vasculatura retiniana ya no es susceptible a lesiones del tipo de las que conducen a retinopatía de la prematurez.

Cuando un paciente nace prematuramente este crecimiento normal se ve interrumpido y comienzan a crecer vasos anormales. Existen dos fases en el desarrollo de la retinopatía del prematuro, una es la vasoconstricción y obliteración tempranas de la red capilar en respuesta a las concentraciones elevadas de oxígeno observadas experimentalmente o a otra lesión vascular, y otra es la vasoproliferación que sigue al período de alta exposición al oxígeno o a la lesión, en respuesta a un factor angiogénico liberado por la retina hipóxica. La vasoconstricción y la obliteración del lecho capilar que avanza son seguidos en sucesión por una neovascularización que se extiende en el vítreo, por edema retiniano, por hemorragias retinianas, por fibrosis y tracción de la retina y por un desprendimiento final de ésta. En la mayoría de los casos el proceso es revertido antes de que ocurra la fibrosis. Los estadios avanzados pueden conducir a ceguera. En la actualidad se sabe que ocurren cambios reconocibles en la vasculatura en desarrollo antes de que suceda la fibrosis en estadio terminal, lo que convierte a este trastorno en una verdadera retinopatía. Dado que se observa principalmente en lactantes prematuros se conoce actualmente como retinopatía de la prematurez.(3,4,5,6,8)

Su frecuencia oscila de 12-78% de niños nacidos con menos de 1500g de peso, en 8 a 42% de los pacientes progresa a secuelas cicatrizales que pueden llegar a la ceguera, principalmente en niños con menos de 1000g de peso al nacer.(2)

La incidencia de la enfermedad varía según el peso al nacimiento en pacientes menores de 1000gr 38-54% con retinopatía grado II, 22-44% con retinopatía grado IV y ceguera en un 5-11%, en pacientes de 1000 a 1500 gr 5-15% con retinopatía grado II, 0.7-3.7 con retinopatía grado IV y ceguera 0.3-1.1%, en pacientes de más de 1500gr 0.6-3% con retinopatía grado II, 0.2% con retinopatía grado IV y 0% ceguera.(8,9)

Aproximadamente 400-600 niños por año pueden quedar ciegos por retinopatía de la prematurez, lo que representa 20% de la ceguera en los niños preescolares. Es preocupante la cantidad creciente de sobrevivientes que pesan menos de 1000g y tienen una incidencia máxima de retinopatía del prematuro y que pueden explicar gran parte de la epidemia actual.(3,9,10,11)

Se han implicado muchos factores como la prematurez extrema, peso bajo al nacer, edad gestacional, ventilación mecánica, anemia, hiperoxemia, transfusiones sanguíneas por que la hemoglobina fetal tiene mayor afinidad por el oxígeno que la del adulto por

lo que las transfusiones con sangre o concentrados de hematíes procedentes de donantes adultos hacen aumentar el oxígeno libre circulante en la sangre, la transfusión de concentrado eritrocitario es uno de los factores que en los últimos años ha tomado relevancia pues se encontró que la hemoglobina fetal tiene mayor afinidad por el oxígeno en comparación con la del adulto, y los neonatos se transfunden con hematíes procedentes de donantes adultos lo que provoca un aumento en el oxígeno libre circulante en la sangre, además el hierro libre en el plasma, no unido a transferrina, se incrementa significativamente después de una transfusión y permanece parcialmente en la forma ferrosa debido a una baja actividad de la ferroxidasa, y a una reducción del hierro férrico por el ácido ascórbico, el hierro libre puede catalizar la generación de especies de oxígeno reactivas, que pueden ser responsables del daño a la retina. exanguinotransfusión, complicaciones durante el parto, apnea, sepsis, hipercapnia e hipocapnia, deficiencia de vitamina E, hemorragias intraventriculares.(2,3,4,9,12,13,14) Estudios epidemiológicos actuales sugieren que de 28 000 recién nacidos en los estados Unidos cada año con peso al nacimiento de menos de 2000gramos, se estima que de estos 16 000 van a sufrir algún grado de retinopatía del prematuro y que de éstos 1500 desarrollaron un grado severo de retinopatía que requirieron intervención quirúrgica con láser o crioterapia.(8,15,16,17,18)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe alguna relación entre la transfusión de concentrado eritrocitario y el desarrollo de retinopatía del prematuro?

JUSTIFICACION

Con el desarrollo de tecnología avanzada de las unidades de cuidados intensivos neonatales se ha logrado aumentar la supervivencia de los pacientes prematuros. Esta población de pacientes está expuesta a desarrollar retinopatía del prematuro, la transfusión de concentrado eritrocitario, ha demostrado ser uno de los principales factores de riesgo. Sin embargo no se ha determinado si la retinopatía se desarrolla antes o después de la transfusión.

OBJETIVO

Determinar si la transfusión de concentrado eritrocitario guarda relación con el desarrollo de retinopatía del prematuro.

HIPÓTESIS

Si los pacientes prematuros en estado crítico reciben varias transfusiones de concentrado eritrocitario durante su estancia hospitalaria pueden desarrollar retinopatía, entonces las transfusiones pueden generar y/o empeorar la retinopatía.

DISEÑO

Es un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo, longitudinal

MATERIALES Y METODO

1 Universo de estudio

Se estudiarán todos los pacientes neonatos menores de 1500gramos o de edad gestacional igual o menor de 30 semanas de gestación con diagnóstico de retinopatía del prematuro desde el año 2002 al 2005, del servicio de neonatología del hospital “Dr. Manuel Gea González”

2 Tamaño de la muestra

Tomando en cuenta que en un estudio previo de tres años se encontraron 360 neonatos prematuros y se diagnosticaron 70 pacientes con retinopatía y el presente estudio será una revisión de 4 años, calculando un error máximo del 10%, un estimado del 40 al 60% de la muestra y un nivel de confianza del 90% se obtuvo una muestra de 80 pacientes.

3 Criterios de selección:

3.1 *Criterios de inclusión*

- Recién nacidos prematuros cuya edad gestacional fluctúe entre 28-30 semanas de gestación o con un peso al nacer menor de 1500gramos.
- Recién nacidos prematuros quienes fueron sometidos a transfusión sanguínea
- Recién nacidos prematuros que al momento de su primera exploración oftalmológica hayan cumplido 4 semanas de vida extrauterina.

Controles:

- Mismos criterios de inclusión, pero que no recibieron ninguna transfusión de eritrocitos.

3.2 *Criterios de exclusión*

- Recién nacidos prematuros con edad gestacional mayor de 30 semanas o con un peso al nacer por abajo de 1500 gramos.
- Recién nacidos prematuros quienes no recibieron transfusiones sanguíneas

3.3 *Criterios de eliminación*

- Recién nacidos prematuros mayores de 1500gramos o de 30 semanas de edad gestacional que estando hospitalizados fallezcan antes de las 4 semanas de vida extrauterina.

4 Variables

Variables independientes

Transfusión sanguínea	Escala Nominal
Peso al nacer (gramos)	Intervalo
Edad gestacional (semanas)	Intervalo

Variables dependientes

Retinopatía del prematuro	Nominal
---------------------------	---------

DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Se revisaron todos los expedientes de pacientes menores de 1500gr o menores de 30 semanas de gestación al nacimiento con diagnóstico de retinopatía del prematuro del año 2002 al 2005, quienes hayan tenido una valoración oftalmológica a las 4 semanas o más de vida, se capturó la información en una hoja de recolección de datos, se determinó si la transfusión sanguínea se realizó antes del diagnóstico de retinopatía o bien si la transfusión empeoró el estadio de una retinopatía previamente diagnosticada. Se realizó un análisis estadístico y se obtuvieron las conclusiones.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron a 39 pacientes en el grupo de Retinopatía y 41 del grupo control.

La edad gestacional fue de (media \pm desviación estándar) 31 ± 1.4 semanas (rango de 26 a 34) contra 32 ± 1.3 (rango de 26 a 34 semanas), resultando una p con diferencia significativa.

En el peso encontramos 1279 ± 188 (rango de.....) gramos contra 1303 ± 177 (rango de.....) p no significativa.

En la talla de los pacientes 37.5 ± 4 cm (rango de) contra 38.0 ± 1.3 cm (rango de....) con p de 0.001 que es significativa.

Nacieron mediante cesárea 35 contra 25 con p de 0.009 que es significativa.

En el número de transfusiones de paquete globular durante su estancia en la UCIN sí encontramos diferencia significativa ya que en el primer grupo fueron 4.8 ± 2.5 y en el grupo control 2.7 ± 1.8 resultando una p de 0.001 que es significativa.

De los pacientes con RDP 28 (71.4%) habían recibido cuando menos una transfusión previa al diagnóstico de la patología, en las primeras 4 semanas de vida, contra 11 (28.6%) que no habían recibido transfusión.

En cuanto a la indicación de cesárea encontramos diferencia significativa en la rotura prematura de membranas, y en la preeclampsia, pero en ésta la diferencia fue a favor del grupo control 2 vs 8. En el resto de las patologías asociadas en el embarazo no hubo diferencias significativas.

En los grados de retinopatía predominó el I con 18 pacientes (44%), luego el grado II con 17 (41%), grado III 3 (7%) y grado IV 3 (7%), ningún paciente llegó al estadio IV, 6 pacientes requirieron tratamiento con laser, en 5 de ellos la retinopatía bajó de estadio y en uno no hubo mejoría, pero no avanzó al estadio IV.

Cuadro 1
Algunas características de los neonatos

Variable			p
Peso	$1279 \pm 188^*$	$1303 \pm 177^*$	0.55**
Talla	$37.5 \pm 4.0^*$	$38.0 \pm 1.3^*$	0.001**
Edad gestación	$31 \pm 1.4^*$	$32 \pm 1.3^*$	0.18**
Masculino	21	26	0.76***
Cesárea	35	25	0.009***

* media \pm desviación estándar

** t de student

*** chi cuadrada

Cuadro 2
Causa de cesárea

Variable	n	n	p*
Preeclampsia severa	2	8	0.09
Prematurez	24	18	0.12
Rotura prematura de membranas	5	0	0.02
Sufrimiento fetal agudo	2	0	0.23
Desprendimiento de placenta	1	0	0.48

* chi cuadrada

Cuadro 3
Transfusiones y RDP después de alguna transfusión

Variable			p
No. transfusiones	4.8±2.5*	2.7±1.8*	0.001**

* media±desviación estándar

** t de student

Cuadro 4
Grado de RDP al momento del diagnóstico y al alta

	Inicial		Al Alta	
	n	%	n	%
No RDP	0	0	2	4.9
I	18	44	25	61
II	17	41	7	17
III	3	7	5	12.2
III Plus	3	7	2	4.9
IV	0	0	0	0
Total	41	100	41	100

DISCUSIÓN

La retinopatía del prematuro es una enfermedad que va incrementando su incidencia, ya que se encuentran nuevas tecnologías para la sobrevivencia de los prematuros con el paso del tiempo. Esto ha dado lugar a investigar los factores que provocan esta enfermedad. Un estudio realizado en Alemania en el cual se estudiaron varios factores de riesgo en neonatos de 32 a 36 semanas de edad gestacional, así como en el presente estudio, se encontró que el factor más importante para el desarrollo de retinopatía fue la transfusión sanguínea con una razón de momios de 5.28 con un intervalo de confianza de 95%.(19)

En otro estudio realizado en Florencia, Italia se realizó otro estudio prospectivo observacional en el que los factores de riesgo relacionados con la edad gestacional y

transfusión durante la primera semana y durante los primeros 2 meses de vida, fueron asociados con mayor ocurrencia de retinopatía del prematuro en neonatos con peso al nacer menor de 1250, al igual que el realizado en nuestro estudio.(20)

Así mismo Hesse y colaboradores, del departamento de oftalmología de la Universidad de Philipps en Alemania en 1997, realizaron un estudio similar en donde estudiaron la relación entre la transfusión sanguínea y la retinopatía, en donde confirmaron que el papel de la transfusión sanguínea es un riesgo independiente para el desarrollo de la retinopatía del pretérmino.(21)

CONCLUSIONES

En el presente estudio se confirma el papel directo de la transfusión sanguínea con la retinopatía del prematuro.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron similares a los de la literatura mundial, principalmente en estudios de países europeos como Italia y Alemania en donde los avances tecnológicos han sido desarrollados rápidamente, dando lugar a cada vez mas casos de retinopatía, ya que la tasa de sobrevivencia de pacientes prematuros extremos ha ido en aumento, permitiendo conocer cada vez más las complicaciones tardías en estos pacientes.

En nuestro presente estudio podemos confirmar la hipótesis realizada en un principio y presentamos resultados concluyentes para que la comunidad médica ponga en práctica acciones para evitar o disminuir las complicaciones relacionadas con la transfusión sanguínea en neonatos prematuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.Steven E. Brooks, MD, Dennis M. Marcus., The Effect of Blood Transfusion Protocol on Retinopathy of Prematurity: A Prospective, Randomized Study. *Pediatrics*. 1999;104:514-518.
- 2.Jasso Gutiérrez, Luis. Retinopatía del Prematuro. En: Luis Jasso Gutiérrez, Neonatología Práctica. 5a edición. México. Manual Moderno, 2002:397-398.
- 3.Trícia Lacy Gomella, MD. Retinopatía de la Prematurez. En: Trícia Lacy Gomella, Neonatología. 4a edición. México. Panamericana, 1999:621-624.
- 4.Charles L. Anderson, Jr. y Jane E. Stewart. Retinopatía de la Prematuridad. En: John P. Cloherty, Manual de Cuidados Neonatales. 3a edición. México. Masson, 2000:721-726.
- 5.The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1130-1134.
- 6.Raj Vardhan Azad, MD, Management Outcome in Prethreshold Retinopathy of Prematurity. *Jornal of pediatric Ophthalmology*.2003;40:330-334.
- 7.Commite for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984;74:127-33.
- 8.N Grunauer, M Iriondo Sanz. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *Anales de Pediatría*.2003;58:471-477.
- 9.Gaugler C, Beladdale J, et al.. Retinopathy of Prematurity. *Arch Pediatr* 2002;9:350-357.
- 10.Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current Incidence of Retinopathy of Prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104:26-32.
- 11.Blair MB, O Halloran HS. Decreased incidence of retinopathy of prematurity, *Pediatrics* 1998;82:37-43.

- 12.Olea Vallejos JL, Corretger Ruhi FJ, Factores de riesgo en la retinopatía de la prematuridad. *An Esp Pediatr* 1997;47:172-176.
- 13.Pallás Alonso CR, Tejadas Palacios P, Retinopatía del prematuro: Nuestra experiencia. *An Esp Pediatr* 1995;42:52-56.
- 14.Cooke RWI, Clarke D, The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr* 1993;152:833-836.
- 15.Cryotherapy for retinopathy of prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Arch Ophthalmol.*1990;108:195-204.
- 16.Royal College of Ophthalmologists and British Association of perinatal medicine. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment: the report of a joint working party. *Pediatrics* 2001;108:809-811.
- 17.Palmer EA, Flynn JT, for the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*,1991;87:7-17.
- 18.Shaffer DB, Palmer EA, for the Cryotherapy for retinopathy of prematurity group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1993;100:230-237.
19. Gleissner MW, Spantzel T, Bucker-Not HJ, Jorch G. Risk factors of retinopathy of prematurity in infants 32 to 36 weeks gestacional age. *Z geburtshilfe Neonatol* 2003; 207:24-8.
20. Manzoni P, maestri A, Leonessa M, Moster M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J. Perinatol* 2006; 26:23-30.
21. Hesse L, Ebert W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*, 1997;156:465-70.