



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO ANTES DE
LOS 10 DÍAS EN PACIENTES PREMATUROS AUMENTA LA
FRECUENCIA DE RETINOPATÍA SEVERA DEL PREMATURO.

No. De Registro: R- 2020-3504-010

TESIS

Que para obtener el título en la especialidad de
NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Mercedes de Jesús González Sánchez

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Patricia Guillén Calzada

INVESTIGADORAS ASOCIADAS

Dra. Astrid Villavicencio Torres

Dra. Herminia Uscanga Carrasco



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2020.



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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre:	Dra. Patricia Guillén Calzada
Área de adscripción:	Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Domicilio:	Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular:	57245900 Extensión 23750
Correo electrónico:	patryzzzya@yahoo.com.mx
Matrícula IMSS	98060301

ASESOR METODOLÓGICO:

Nombre:	Dra. Herminia Uscanga Carrasco
Área de adscripción:	Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Domicilio:	Calz. Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular:	57245900 Extensión 23750
Correo electrónico:	herminicol@gmail.com; herminia.uscanga@imss.gob.mx
Matrícula IMSS	7462816

INVESTIGADORES ASOCIADOS.

Nombre:	Dra. Astrid Villavicencio Torres
Área de adscripción:	Jefa Del Servicio De Oftalmología Del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Del Centro Médico Nacional La Raza.
Domicilio:	Calz. Vallejo, Paseo de las Jacarandas S/N, La Raza, Gustavo A. Madero, 02990 Ciudad de México, CDMX
Teléfono celular:	57245900 Extensión 23470
Correo electrónico:	astridvt@prodigy.net.mx
Matrícula IMSS	10253599

Nombre:	Mercedes de Jesús González Sánchez
Área de adscripción:	Residente de la Subespecialidad en Neonatología
Domicilio:	Calz. Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular:	57245900 Extensión 23750
Correo electrónico:	meche.789@hotmail.com
Matrícula IMSS	98169594

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad: UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN "La Raza"
IMSS. Ciudad de México

Delegación: Norte DF

Dirección: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza
Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Ciudad: Ciudad de México

Teléfono 55-57-24-59-00

Unidad: UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Del
Centro Médico Nacional La Raza. IMSS. Ciudad de México

Delegación: Norte DF

Dirección: Calz. Vallejo, Paseo de las Jacarandas S/N, La Raza, Gustavo A.
Madero, 02990 Ciudad de México, CDMX.

Ciudad: Ciudad de México

Teléfono 55-57-24-59-00



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**,
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Viernes, 20 de marzo de 2020

Dr. PATRICIA GUILLEN CALZADA

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO ANTES DE LOS 10 DÍAS DE VIDA EN PACIENTES PREMATUROS AUMENTA LA FRECUENCIA DE RETINOPATÍA SEVERA DEL PREMATURO**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3504-010

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS

LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO ANTES DE LOS 10 DÍAS DE VIDA EN PACIENTES PREMATUROS AUMENTA LA FRECUENCIA DE RETINOPATÍA SEVERA DEL PREMATURO. R-2020-3504-010

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
Director de Educación e Investigación en Salud

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO
Jefe de División de Educación en Salud

DR. JUAN ANTONIO GARCÍA BELLO
Jefe de División de Investigación en Salud

DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO
Profesor titular del curso de Neonatología

DRA PATRICIA GUILLÉN CALZADA
Asesor de Tesis

ÍNDICE

APARTADO		PÁGINA
Resumen		8
Marco Teórico		10
Justificación		29
Planteamiento del problema		29
Objetivo(s)		30
Hipótesis		32
Material y métodos		32
	Diseño	32
	Universo de trabajo	32
	Lugar donde se desarrollará	32
	Descripción general del estudio	34
	Aspectos estadísticos (incluido el tamaño de muestra)	35
	Variables	36
Aspectos éticos		44
Recursos, financiamiento y factibilidad		45
Resultados		46
Análisis		56
Conclusión		60
Cronograma de actividades		61
Referencias bibliográficas		62
Anexos		69
	Consentimiento informado	69
	Hoja de colección de datos	70

LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO ANTES DE LOS 10 DÍAS DE VIDA EN PACIENTES PREMATUROS AUMENTA LA FRECUENCIA DE RETINOPATÍA SEVERA DEL PREMATURO.

Dra. Patricia Guillén Calzada¹, Dra. Herminia Uscanga Carrasco¹. Dra. Astrid Villavicencio Torres². Dra. Mercedes González Sánchez Médico residente¹. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales¹, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3¹, Servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza².

RESUMEN

Antecedentes: La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad que afecta la vascularización de la retina inmadura postnatal en los ojos de los recién nacidos (RN) prematuros, es una de las principales causas de ceguera infantil en el México y es cada vez más frecuente a medida que disminuye la mortalidad general asociada con el prematuro. La ROP se describió por primera vez en la década de 1940 después de que el uso de oxígeno suplementario se generalizara y en una década había cegado a más de 10,000 bebés. La exposición excesiva al oxígeno se reconoce inequívocamente como un mediador de ROP. Sin embargo, el mecanismo de desarrollo de ROP es un fenómeno complejo de múltiples fases que probablemente tiene muchos factores contribuyentes. A fines de la década de 1970, varios estudios comenzaron a reportar casos de ROP, entonces conocida como fibroplasia retrolental (FRL), en bebés sin exposición excesiva al oxígeno. Los primeros estudios mostraron que los bebés que recibieron transfusiones tenían un mayor riesgo de desarrollar FRL, y estudios recientes también han sugerido una relación entre las transfusiones de sangre y el desarrollo de ROP. Sin embargo, muchos de estos estudios están limitados por el tamaño pequeño de la muestra, la falta de detalles con respecto al momento de las transfusiones o la falta de estratificación por la gravedad de la retinopatía. El control de la enfermedad clínica de los bebés es complejo y muchos de los pacientes que recibieron transfusiones ya se consideraban de alto riesgo para el desarrollo de ROP. Además, la ROP en etapa temprana tiene una alta probabilidad de regresión espontánea. Por lo tanto, es

importante utilizar un resultado clínicamente relevante como los es ROP severa para justificar una intervención terapéutica bien justificada de transfusión temprana, así como resaltar la importancia de pinzamiento tardío de cordón umbilical en los pacientes prematuros.

Objetivo: Comparar la frecuencia de retinopatía del prematuro severa en RN transfundidos con concentrado eritrocitario antes de los 10 días de vida vs RN transfundidos después de esta edad

Material y métodos: Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, analítico y longitudinal en prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y peso menor a 1500 gr nacidos en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza en el periodo comprendido del 1º de enero 2017 a 31 de diciembre de 2019 que fueron transfundidos antes de los 10 días de vida y presencia de retinopatía severa la cual se definió como aquella que requirió tratamiento laser o angiogénico comparado con aquellos pacientes de las mismas características que se transfundieron después de los 10 días de vida en el mismo periodo. Se realizó el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias simples y proporciones, U de Mann Whitney, χ^2 y exacta de Fisher con paquete estadístico SPSS V.20 considerando como significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados: Se estudiaron 362 recién nacidos, de estos 181 fueron transfundidos antes de los 10 días y 181 no. Las variables edad gestacional, apneas y producto múltiple fueron significativamente diferentes en ambos grupos. Se encontró que los recién nacidos que recibieron transfusión antes de los 10 días que el 47.7% (61/128) correspondió al grupo ROP severa y 51.3% (120/234) al grupo sin ROP severa ($p=0.509$).

Conclusiones: Las transfusiones antes de los 10 días de vida no fueron un factor determinante y significativo para la presencia de ROP severa en los recién nacidos estudiados.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro, transfusión, apneas

LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO ANTES DE LOS 10 DÍAS DE VIDA EN PACIENTES PREMATUROS AUMENTA LA FRECUENCIA DE RETINOPATÍA SEVERA DEL PREMATURO.

MARCO TEÓRICO

La retinopatía del prematuro (ROP) también conocida como fibroplasia retrolental, es una retinopatía neovascular que se desarrolla hasta en 84% de los niños prematuros de 1,250 g o menos, consiste en el desarrollo anormal de los vasos sanguíneos en la retina y comúnmente comienza en los primeros días de vida pudiendo progresar rápidamente y causar ceguera en cuestión de semanas¹⁻².

La ROP, llamada inicialmente Fibroplasia Retrolental (FRL) fue descrita por Terry en 1942² y en la década siguiente fue responsable del 50% de todas las cegueras infantiles en los Estados Unidos y Europa Occidental, dando origen a la llamada “Primera Epidemia de ROP”. Los niños afectados se encontraban en un rango de peso al nacimiento (PN) entre 1000 y 1800 g. Los prematuros más pequeños no sobrevivían en esa época³.

En 1951, Campbell identifica el papel de la administración no controlada de O₂ como el principal factor de riesgo y se iniciaron medidas drásticas para disminuir su uso, lo que redujo en forma importante la incidencia de ceguera por ROP, pero condujo a un aumento de las muertes neonatales¹⁻³.

En las décadas de los 70´ a los 90´, como consecuencia del aumento de la sobrevivencia neonatal en los países desarrollados, ocurrió la “Segunda Epidemia de ROP”, caracterizada por presentarse en niños más pequeños e inmaduros y una reducción y luego desaparición de casos en niños prematuros más grandes y maduros (Casos Inusuales)³.

La esmerada calidad de atención en las UCIN en combinación con buenos programas de pesquisa y tratamiento ha permitido, en esos países, que los niños con ROP severa tengan un promedio de PN de 700 g, con una EG de 25 semanas, que sea necesario tratar sólo al 1 a 3 % de los menores de 1500g de PN y que la ROP sea del 5 al 15 % de todas las causas de ceguera en la infancia³⁻⁴.

Muy distinta es la situación actual en los países emergentes o de mediano y mediano/alto ingreso, como los de Latino América, Asia y de Europa Oriental, donde comienza a aumentar la sobrevivencia neonatal gracias a la oferta de cuidado intensivo, aunque de calidad diversa con programas de pesquisa insuficientes y tratamiento tardío⁵. Esto ha producido un aumento de los casos de ROP, con promedios de PN y EG mayores que en los países de alto ingreso, presencia de Casos Inusuales y Oportunidades Perdidas al tratamiento y ROP como causa de hasta el 60% de los casos de ceguera en la infancia. Esta situación se calificó como la “Tercera Epidemia de ROP”.

Existe una relación entre la Tasa de Mortalidad infantil (TMI) al 1er año de vida con el riesgo de presentación de ROP. En países con una TMI menor de 10/1,000 nacidos vivos el riesgo de presentación de ceguera por ROP es moderado debido a que estos países tienen excelentes resultados neonatales y la ceguera por ROP en general se llega a presentar en bebés prematuros extremos de peso muy bajo (menores de 1,000 g al nacimiento), esto se da en países altamente desarrollados. En los países en los cuales se tiene una TMI mayor de 70/1,000 nacidos vivos el riesgo de ceguera por ROP es muy bajo porque la mayoría de los bebés prematuros no sobreviven por deficiencias o la nula atención neonatal existente, esto es frecuente en países africanos y algunos asiáticos. Retinopatía del Prematuro en países con una TMI de 10 a 70 por 1,000 nacidos vivos que se da en países en vías de desarrollo como lo es México que tiene una TMI al año de 16/1,000 nacidos vivos (NEOSANO, 2009), el riesgo de ceguera por ROP es muy alto debido a resultados neonatales regulares. Cabe aclarar que en nuestro país los resultados neonatales son muy variables incluso dentro de los mismos sistemas de seguridad social dependiendo del manejo que se otorga en cada unidad⁶⁻⁵.

En México, en el año 2010 se tienen registrados 2,628,885 nacimientos de los cuales en base a información del programa NEOSANO se puede inferir que si el 1.01% de ellos corresponde a menores de 1,500 g de peso al nacimiento y asumiendo que un 70% de la población tiene acceso a unidades de cuidados neonatales y que se tiene una sobrevivencia promedio en este grupo de pacientes prematuros de cerca del 60%,

tenemos más de 11,000 prematuros por año que requieren de detección oportuna para ROP y si considerando que en promedio el 10% de estos prematuros desarrollará estadios severos de ROP y de no ser diagnosticados y tratados oportunamente el 50% de ello quedará con ceguera bilateral, esto da una cifra de más de 500 nuevos ciegos anuales con el gran peso familiar, social y económico por mencionar algunos de los principales factores alterados por esta enfermedad^{1,3,5}.

El 4 de marzo de 2004 apareció publicado en el Diario Oficial de la Federación la creación del Consejo Nacional para la Prevención y el tratamiento de las Enfermedades Visuales como el órgano consultivo e instancia permanente de coordinación y concertación de las acciones de los sectores público, social y privado en materia de investigación, prevención, diagnóstico y tratamiento integral de las enfermedades visuales detectadas en la población de la República Mexicana. En el año de 2005 un grupo de Médicos oftalmólogos y neonatólogos, así como de enfermeras neonatólogas participó en la conformación de las “Pautas para el examen, detección y tratamiento de retinopatía del Prematuro en países de Latinoamérica”, las cuales se distribuyeron en Latinoamérica y en nuestro país fue el primer instrumento de difusión médico masivo referente al tema de ROP. En virtud de la afiliación de nuestro país a través de la Secretaría de Salud Federal al programa de la OMS; Visión 2020 en el año 2005, el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva de la propia Secretaría de Salud realizó reuniones de trabajo con cerca de 100 participantes entre médicos oftalmólogos, retinólogos, pediatras, neonatólogos, enfermeras neonatólogas, representantes de la gran mayoría de los estados de nuestro país y en octubre de 2007 se publicó el Lineamiento Técnico del Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro (ISBN 978-970-721-441-5), el cual se distribuye a través de la Secretaría de Salud a todos los hospitales del sistema de salud de nuestro país y colabora para indicar la necesidad de iniciar programas de detección y tratamiento de ROP en centros hospitalarios donde se dé atención a prematuros. Este Lineamiento Técnico tuvo una segunda reimpresión en octubre de 2008. Aun cuando estos lineamientos técnicos emitidos por la Secretaría de Salud Federal no tienen el carácter de obligatoriedad son recomendaciones que se realizan a todo el sistema de salud nacional (SSA, IMSS, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, etc.), lo

cual es un gran avance porque son pocas las enfermedades en las que debido a su importancia como problemas de salud pública se realizan los grupos de trabajo multidisciplinarios como en el caso de ROP para emitir estos lineamientos. Durante el año 2011 y debido a la relevancia de la ROP, la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, incorporó el tema de diagnóstico y tratamiento de ROP en las modificaciones que se llevaron a cabo en la Norma Oficial Mexicana 034, para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento, esta NOM 034 con las correspondientes modificaciones está prevista sea presentada al poder legislativo en el año 2012 para su discusión y en su caso aprobación, lo cual en su momento representará un cambio radical en el manejo de la ROP en México ya que entonces el manejo integral de la ROP en el ámbito médico tanto público como privado será de observancia obligatoria con las correspondientes implicaciones médico-legales en beneficio de los niños prematuros mexicanos. No cabe duda de que en la última década se ha avanzado mucho en nuestro país en el tema de ROP; sin embargo, todavía existen grandes pendientes y oportunidades para poder evitar casos nuevos de ceguera por esta enfermedad, la cual es prevenible y tratable pero el disminuir este problema de salud en nuestro país dependerá del compromiso decisivo de todos los integrantes del sistema de salud que intervienen en el manejo de los recién nacidos prematuros⁷.

La retinopatía del prematuro consta de dos fases: la primera fase consiste en el cese del crecimiento vascular y pérdida de vasos, es precipitada por la aparición de factores en el ambiente extrauterino, principalmente el oxígeno que está por arriba de los niveles intrauterinos, el rango normal de la saturación arterial de oxígeno en el feto se encuentra entre el 30-70%⁸. El aumento de la concentración de oxígeno, incluso en el aire ambiente, conduce a la detención del crecimiento normal de los vasos retinianos y la vaso obliteración dejando la retina periférica avascular. Esta hiperoxia relativa es exacerbada por el oxígeno suplementario que lleva al recién nacido pretérmino a tener saturaciones de oxígeno por arriba de 90%. En la fase I, los factores de crecimiento regulados por oxígeno son suprimidos por los niveles de oxígeno anormalmente altos, y otros factores están ausentes porque normalmente son provistos por la madre en el tercer trimestre del embarazo⁸⁻⁹. Conforme la retina madura después del nacimiento,

aumentan sus requerimientos metabólicos y la retina avascular se convierte en hipóxica llevando así a la fase II de la enfermedad. La hipoxia de la fase II induce un rápido aumento de los factores de crecimiento inducidos por hipoxia que estuvieron suprimidos en la fase I, y esto lleva a la neovascularización.⁹⁻¹⁰.

El uso excesivo de oxígeno se ha asociado con el desarrollo de ROP desde 1940, se observó por primera vez después de la aparición de las incubadoras cerradas lo que provocó que la concentración de oxígeno subiera a niveles sin precedentes. Michaelson y Ashton en los años cuarenta propusieron que los factores regulados por oxígeno estaban involucrados en la neovascularización retiniana pero no se encontró ninguno específicamente hasta muchos años después que se describió como el “factor-X” regulado por oxígeno. Más tarde se conocería que esta molécula es el factor de crecimiento vascular endotelial¹⁰. EL FCVE inicialmente fue descrito como un factor vaso permeable pero después se descubrió que induce la proliferación de células endoteliales. El FCVE es una proteína que aumenta en los fluidos oculares de pacientes con neovascularización retiniana incluida la retinopatía del prematuro, y el RNA mensajero de FCVE ha sido detectado en la retina avascular de niños con ROP estadio 3. El oxígeno suplementario en niños prematuros interfiere con el desarrollo vascular normal mediado por FCVE⁹⁻¹⁰. En la fase I de ROP, la hiperoxia suprime la expresión del FCVE lo que lleva a la detención del crecimiento vascular y a la regresión, al menos parcial, de los vasos ya formados. El vaso obliteración inducida por hiperoxia es causada por apoptosis de las células endoteliales vasculares. En la fase II, ante la demanda acelerada de oxígeno por la retina avascular periférica hipóxica, la expresión del FCVE aumenta en los astrocitos y las células de Müller y esto conlleva a la neovascularización patológica⁹⁻¹¹.

La EPO es necesaria para el desarrollo de la retina, favorece la estimulación de la eritropoyesis en la médula ósea al favorecer la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides, la inhibición de la apoptosis en las células vasculares y las neuronas, y la regulación de la angiogénesis¹². El receptor de la EPO está presente en la retina del feto humano en desarrollo, particularmente en la región de mitosis

activa, y aumenta en respuesta a la isquemia. La cantidad de FCVE expresada en la retina se correlaciona con la progresión de la vascularización.

Clínicamente la ROP es multifactorial, a pesar del uso controlado de oxígeno suplementario la enfermedad persiste, lo que sugiere que otros factores relacionados con la prematuridad y el crecimiento y desarrollo juegan un papel importante.

Los factores claramente asociados a ROP múltiplemente descritos son: la prematuridad, el peso extremadamente bajo al nacimiento y uso del oxígeno.

Prematuridad: Edad gestacional y Peso Bajo

Edad gestacional y Peso Bajo son los dos factores de riesgo más fuertes conocidos para el desarrollo de ROP. Un estudio multicéntrico de crioterapia para ROP (CRYO-ROP) siguió a 4.099 bebés con peso bajo de 1251g, y encontró que la peso bajo y más baja y la edad gestacional más joven estaban fuertemente asociadas con el desarrollo de ROP, cada aumento de 100 g en niños de peso bajo disminuyó las probabilidades de ROP umbral en un 27%, y cada semana el aumento de la edad gestacional disminuyó las probabilidades de alcanzar umbral en 19%.¹⁵ Estos resultados se han replicado en múltiples estudios posteriores, tanto por el riesgo de incidente ROP como para el tratamiento que requiere ROP¹⁶.

Oxígeno

El uso de oxígeno suplementario, concentración de oxígeno, duración y ventilación mecánica se encontraban entre los factores de riesgo identificados con mayor frecuencia para tratamiento-requiere ROP. El primer ensayo controlado aleatorizado en ROP publicado en 1956 basado en sobre el trabajo preclínico de Ashton ²² encontró que la exposición a >50% de oxígeno aumentaron la incidencia de ROP en comparación con un grupo de oxígeno reducido.¹⁷ En 1992, Flynn y trabajadores¹¹⁸ encontraron que, por cada período de 12 horas con un PO₂ de 80 mmHg, el riesgo de ROP casi se duplicó.¹⁸ Un número de estudios posteriores la duración de la oxigenoterapia es un factor de riesgo significativo para ROP. Del mismo modo, muchos estudios identificaron a la ventilación mecánica prolongada como factor de riesgo para cualquier grado de ROP¹⁹

A pesar de varios grandes estudios controlados aleatorios que compararon diferentes rangos saturación de oxígeno, el rango ideal sigue siendo controvertido. El oxígeno terapéutico suplementario para el ensayo Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP) estudió los efectos de saturación 89-94% frente a 96-99% en la incidencia de ROP, y no encontró ninguna diferencia significativa²⁰

Hay muchos otros factores de riesgo que han sido postulados en asociación con ROP, pero que hasta la fecha no han sido confirmados claramente en estudios bien diseñados. Estos factores incluyen:

Persistencia de conducto arterioso (PCA): se ha relacionado tanto con el desarrollo como con la evolución de ROP ²¹⁻²² fundamentalmente asociado a los cambios hemodinámicos que produce la PCA y su efecto en una vasculopatía isquémica retiniana como es la ROP. Un estudio reciente evaluó 131 prematuros, 79 con PCA y 52 sin PCA, sin encontrar un aumento en el riesgo de desarrollar ROP ni su gravedad después de ajustar por edad de gestación ²². No está claro si esta posible relación descrita en algunos reportes está dada por la alteración hemodinámica que produce el cortocircuito izquierda-derecha, por su tratamiento la indometacina (que tiene un efecto directo en la disminución del flujo cerebral lo que puede favorecer la isquemia) o si en realidad todo se relaciona con la propia inmadurez del paciente.

Uso de esteroides posnatales: el uso de esteroides posnatales se ha asociado con la presencia de ROP ²³⁻²⁴. En un estudio aleatorizado en recién nacidos con peso al nacer menor a 750g dependientes de ventilador y con edad posnatal entre 15 y 25 días, el uso de dexametasona se asoció con una mayor frecuencia de ROP grave (56 vs 45%) y mayor necesidad de ablación (35 % vs 20 %)²⁴.

Sepsis: Datos recientes han demostrado que la sepsis aumenta la mortalidad y las morbilidades graves incluyendo ROP en prematuros de muy bajo peso. En un estudio de la red neonatal de Israel, la sepsis neonatal temprana en prematuros de muy bajo peso al nacer incrementó el riesgo de ROP al doble²⁵. Manzoni y cols. ²⁶ recientemente demostraron que el uso de lactoferrina bovina disminuyó significativamente la sepsis tardía en prematuros de muy bajo peso, así como ROP con necesidad de tratamiento quirúrgico (11.3% vs 3.9%).

Sepsis por *Candida*: Varios estudios clínicos reportan sepsis asociada a *Candida* con mayor proporción de ROP grave y tratamiento quirúrgico²⁷⁻²⁸

Transfusiones de glóbulos rojos y uso de hierro: el efecto de las transfusiones de glóbulos rojos en la retinopatía del prematuro es aún controversial²⁹. Un estudio prospectivo aleatorizado no mostró asociación alguna con la incidencia o severidad de ROP. Dani y colaboradores²⁹⁻³⁰ han descrito el papel potencial de las transfusiones y la ingesta de hierro en asociación con ROP.

Varios estudios reportaron una asociación significativa entre la anemia y la ROP,²⁹ pero otros estudios encontraron que la anemia no era un factor de riesgo independiente.²⁸⁻²⁹ Además, Englert y compañeros de trabajo los bebés con anemia grave prolongada desarrollaron ROP más leve en infantes.²⁹⁻³¹ Variaciones en la gravedad, el tiempo y la duración de la anemia, estrategia de tratamiento para la anemia, y el grado de prematuridad podría haber afectado a los resultados inconsistentes.

La transfusión de glóbulos rojos parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de ROP. Cuatro ensayos controlados aleatorios y un metaanálisis sobre el efecto de la transfusión los protocolos sugieren que la cantidad de transfusiones no puede estar asociada con ROP.³¹

La anemia y las transfusiones de sangre se han implicado como factores de riesgo para ROP severa. Laundgren 2018 Incluyo 227 bebés nacidos por debajo de las 28 semanas de gestación en Australia, de 2014 a 2016. Se recuperaron las características de nacimiento y los factores de riesgo de ROP, y la anemia y la anemia grave se definieron como hemoglobinas de <110 g / L y <80 g / L, respectivamente. La duración de la anemia durante la primera semana de vida fue un factor de riesgo independiente para la ROP que justifica el tratamiento y la prevención de la anemia temprana puede disminuir este riesgo³².

Banerjee y otros descubrieron que los bajos niveles de hemoglobina al nacer se asociaban con un aumento de las morbilidades, incluyendo la ROP, incluyo 345 pacientes prematuros menores de 30 semanas de gestación y encontraron que

niveles menores de 80g /dl en los primeros 10 días de vida incremento hasta un 11% retinopatía³³.

El papel de las transfusiones de sangre como factor de riesgo para la ROP fue sugerido por primera vez por Shohat et al. ³⁴ en una cohorte retrospectiva de 65 lactantes de 1977 a 1980.

Lust 2018³⁵realizo un análisis retrospectivo 1635 niños. Los criterios de inclusión fueron los bebés prematuros nacidos ≤ 32 semanas de gestación o con un peso ≤ 1500 g. La ROP grave se definió como la ablación con láser en la retina o la inyección de bevacizumab en bebés, encontró que la incidencia severa de ROP fue del 8% (126/1635). Noventa y uno por ciento (115/126) de los bebés que desarrollaron ROP grave recibieron una transfusión de concentrado eritrocitario los primeros 10 días. La transfusión temprana se asoció con ROP grave; odds ratio ajustado de 3.8 (95% CI: 1.8-8.1). No existe un estudio en población mexicana similar en un hospital de alta especialidad podría contar con una muestra significativa similar³⁵.

Aunque se ha notificado que la administración de EPO aumenta la incidencia de estudios,³⁶ hay resultados contradictorios, incluidos los del metaanálisis en la asociación entre EPO y ROP. Hemos identificado 5 metaanálisis recientes (2014 o posteriores) sobre este tema: 4 de ellos encontraron que temprano (antes de 8 días después del nacimiento) o la EPO tardía no influyó en el riesgo de cualquier etapa o etapa 3 ROP.³⁶⁻³⁷ En un metaanálisis, sin embargo, análisis post hoc incluyendo todos los estudios que informaron en la etapa 3 ROP independientemente del momento de la EPO revelaron un aumento del riesgo. La principal limitación de los estudios incluidos para el metaanálisis es que pocos estudios principalmente tenía por objeto examinar la relación entre la EPO y la ROP³⁷.

Hipercapnia: Holmes reportó retinopatía inducida por dióxido de carbono en modelo de rata³⁸. Más tarde, otros reportes en modelo animal y cultivo de tejidos demostraron que la hipercapnia aumenta las isoformas de sintasa de óxido nítrico (SON) en la vasculatura retiniana, lo que resulta en citotoxicidad de dicha vasculatura³⁸⁻³⁹. La

información clínica es incompleta y no concluyente, lo cual no es inesperado dados los múltiples factores involucrados en la patogénesis de ROP.

Hiperglucemia: la hiperglucemia definida como glucosa plasmática >150mg/dL ocurre en 45% de los prematuros de los prematuros <1000g y en 80% de los menores de 750g. Los estudios retrospectivos muestran que la hiperglucemia incrementa el riesgo de ROP en prematuros de peso extremadamente bajo (<1000g)^{33, 34} pero no han establecido una relación causal. A la fecha, se requieren más estudios para establecer si al prevenir o disminuir la duración de la hiperglucemia, disminuye la incidencia de ROP.⁴¹⁻⁴²

Apnea: Ha sido reportados como factores independientes asociados a ROP. La presencia de apnea no solo incrementa el riesgo de desarrollar ROP, también puede agravar una ROP pre-existente⁴³.

Género: En otras enfermedades vasculares oculares, las diferencias de género debidas a los diferentes se sugirió, pero hay pocos estudios clínicos que apoyan la asociación.⁴⁴ Además, un estudio el sexo fetal masculino se asoció con niveles más altos de citoquinas y factores angiogénicos, incluyendo el VEGF durante el embarazo, lo que sugiere efectos nocivos en el desarrollo de la ROP en los lactantes varones.¹⁰⁸ Los estudios sobre el riesgo de género y ROP tienen también ha sido contradictorio. El estudio CRYO-ROP y el estudio de la cohorte de Nueva York no encontraron ninguna diferencia en la incidencia de la ROP por género; sin embargo, otros estudios han reportado que el sexo masculino es un factor de riesgo significativo para ROP.⁴⁴⁻

45

Nacimientos gemelos / múltiples: La gestación múltiple se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro, morbilidad perinatal, que puede afectar el riesgo de ROP.¹ En el estudio CRYO-ROP, los bebés de un solo se encontró que tienen menos riesgo de ROP que los gemelos o multipléts.⁴⁶ Otros estudios también han encontrado gestación múltiple que se asociará significativamente con ROP.⁴⁶⁻⁴⁷ Nacimiento múltiple también se ha asociado con la ROP que requiere tratamiento en una serie de Yang y sus compañeros de trabajo y en un estudio de cohortes realizado por Port y compañeros de trabajo;⁴⁷ sin embargo, varios estudios reportaron una mayor incidencia de ROP

en gemelos, o no diferencias entre g y gemelos y partos múltiples. Esta incoherencia puede deberse a variaciones en el modo de parto, factores perinatales, la concepción natural frente a la asistida, y la falta de ajuste de los factores de riesgo conocidos, que es especialmente importante porque la gestación múltiple se asocia con factores de riesgo conocidos de ROP como BW más pequeño.

Trombocitopenia: Además de su función de cicatrización de heridas, las plaquetas son reguladores de la angiogénesis: plaquetas, transporte, liberación de factores angiogénicos como el VEGF, y puede mejorar o inhibir angiogénesis local adheriéndose al endotelio. Varios estudios sugirieron una asociación entre trombocitopenia y ROP grave incluyendo APROP y zona I ROP. Un Estudio de control de casos indio y un estudio de cohorte sueco mostraron que el recuento medio de plaquetas de los lactantes APROP fue significativamente menor que el de los lactantes de control.⁴⁸

Leche humana: La leche humana aumenta el nivel de IGF-1 y contiene ácido docosahexaenoico (DHA), antioxidantes como el inositol, la vitamina E y los carotenoides. Estos factores pueden ayudar a proteger contra ROP. Varios estudios han demostrado que la alimentación de la leche humana disminuye la incidencia de o ROP grave, aunque se han reportado resultados contradictorios.⁴⁹ Tres metaanálisis recientes encontraron un efecto protector de la leche humana en el desarrollo de ROP.⁴⁹⁻⁵⁰

Un metaanálisis en 2015 incluyó 5 estudios observacionales que compararon la incidencia de cualquier y la ROP severa en los bebés que fueron alimentados con leche humana y fórmula, y reveló que exclusiva y principalmente la alimentación de la leche humana protegida de cualquier ROP severa.⁵¹ Otro meta reciente análisis, incluidos 9 estudios observacionales, mostraron que cualquier cantidad de si no es exclusivo, se asoció significativamente con una menor incidencia de ROP.⁵²

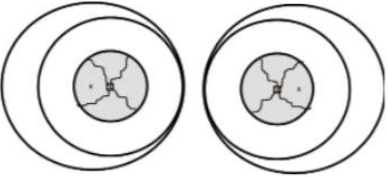
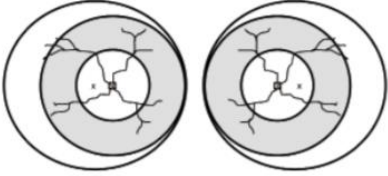
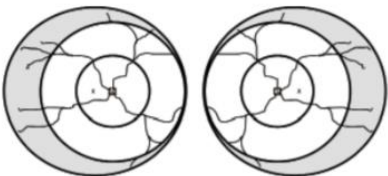
La Clasificación Internacional de las alteraciones vasculares de la ROP fue desarrollada a finales del siglo pasado por un grupo de oftalmólogos de Norteamérica, Sudamérica y Europa, y cuyos resultados fueron publicados inicialmente en 1984 y posteriormente en 1987 para los ROP asociada a desprendimiento de retina. Ha sido

adoptada en los últimos años de forma generalizada por oftalmólogos, pediatras y neonatólogos. Debido al avance en las técnicas de exploración y fotografía de retinas pediátricas, ha sido posible un mayor entendimiento de la historia natural de esta enfermedad, por lo que en el año 2005 fueron publicadas algunas modificaciones a la descripción original ⁵³.

La retinopatía del prematuro (ROP) se clasifica de dos maneras:

- Zonas de Extensión
- Estadios de actividad

ZONAS DE EXTENSIÓN El área de extensión de la ROP se ha clasificado de manera sistematizada en tres zonas concéntricas, ya que la vasculatura retiniana crece de manera simétrica desde el nervio óptico hacia la ora serrata, siendo la retina temporal periférica la última en vascularizarse.

ZONA	SIGNIFICADO	RELEVANCIA	LOCALIZACIÓN DE LESIONES EN LA RETINA
I	Lesiones por inmadurez retiniana muy cercanas al nervio óptico y mácula	Enfermedad con muy alto riesgo de ocasionar ceguera Requieren de láser o crioterapia en el área avascular antes de 72 horas	
II	Lesiones por inmadurez retiniana cercanas al nervio óptico y mácula	Enfermedad con alto a mediano riesgo de ocasionar ceguera Requieren de vigilancia cada 3 a 7 días hasta resolución. Tratamiento antes de 72 horas en caso de progresión	
III	Lesiones por inmadurez retiniana lejanas del nervio óptico y mácula	Enfermedad con bajo a nulo riesgo de ocasionar ceguera Requieren de vigilancia semanal a quincenal hasta su resolución	

Cuadro 5.1. Zonas de la Retinopatía de la Prematuridad

The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-999

Zona I: Es un área circular cuyo radio es el doble de la distancia que existe entre el nervio óptico y la papila-mácula. Cuando se coloca una lupa de 28 dioptrías en el borde nasal de la papila, el campo que se observa corresponde a esta zona.

La evolución de la ROP en la zona I puede ser mucho muy rápida, por lo que cualquier alteración vascular en esta zona puede ser muy grave, incluso en ausencia de alteraciones vasculares. Se recomienda realizar tratamiento urgente en estos casos.

Zona II: Es una zona circular cuyo centro es el nervio óptico y la cual se encuentra fuera de la zona I. El límite más externo de este círculo se dibuja a partir de la ora serrata nasal en el M 3 en el ojo derecho y en el M 9 en el ojo izquierdo. Para el clínico que examina retinas pediátricas, debe considerar como regla que todas las lesiones asociadas a ROP que se encuentren fuera de la Zona I, deben considerarse ubicadas en la Zona II a menos de que puedan observar con el oftalmoscopio indirecto una vascularización completa en los dos horarios más nasales del paciente.

La ROP puede progresar rápido en esta zona, sin embargo, existen datos que nos alertan antes de que se convierta en una enfermedad grave:

- La cordillera muestra signos de arqueamiento vascular
- Aumento de la dilatación y tortuosidad vascular
- Presencia de lesiones en “hot dog” en la cordillera

Zona III: Zona residual ubicada en la retina temporal que se encuentra entre el círculo exterior de la zona II y ora serrata. Tiene forma de media luna y es mucho muy raro que se convierta en enfermedad agresiva. Debe evaluarse cada dos semanas. El oftalmólogo puede valorar esta zona girando la cabeza del paciente hacia el sector temporal del ojo a revisar y mediante indentación escleral.

ESTADIOS DE ACTIVIDAD⁵⁵ Previo al desarrollo de la ROP, la vascularización retiniana es incompleta o inmadura. Existen 5 estadios para describir la respuesta vascular anormal en la unión de la retina vascularizada con la retina no vascularizada. Es importante señalar que un prematuro puede tener varios estadios de ROP, los

cuales tendrán que ser descritos de acuerdo a los horarios o sectores en donde se encuentran.

Estadio 1: Línea de demarcación Es una estructura lineal plana con bordes bien definidos, sin sobreelevación que separa la retina posterior vascularizada de la retina anterior no vascularizada. Previo a la aparición de la línea de demarcación pueden existir cambios vasculares que nos son suficientes para diagnosticar Estadio 1. La red Retinopatía del Prematuro 50 vascular que termina en esta área es perpendicular a la línea de demarcación. Generalmente este estadio se resuelve sin dejar secuelas aunque en algunas ocasiones puede evolucionar a Estadio 2.

Estadio 2: Cresta o muralla La cresta se forma en el borde de la línea de demarcación al ensancharse y elevarse de la zona avascular. Pueden observarse ovillos vasculares en la superficie de la retina posterior que son llamados “pop corn”, tortuosidades arterio-venosa y hemorragias en la retina anterior. La cresta puede cambiar de coloración blanquecina a rosada. Generalmente este estadio involuciona sin dejar secuelas, pero en algunas ocasiones evoluciona a Estadio 3.

Estadio 3: Proliferación fibrovascular extrarretiniana En este estadio existen neovascularización desde el borde posterior de la cresta hacia el vítreo. También se observan vasos terminales en abanico, ovillos vasculares y hemorragias perilesionales. Dependiendo de la gravedad de las lesiones este estadio se subdivide en leve, moderada y grave dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extrarretiniano. Sin tratamiento, el 50% de los pacientes que presentan esta anomalía progresan a desprendimiento de retina.

Estadio 4: Desprendimiento parcial de retina periférica Caracterizado por presentar desprendimiento de retina parcial al inicio de la cordillera. La retina es traccionada anteriormente hacia el vítreo por la zona fibrovascular.

- IV a El desprendimiento no involucra la zona macular o fóvea.
- IV b El desprendimiento involucra la mácula o fóvea

Estadio 5: Desprendimiento total de retina. Este estadio representa un desprendimiento de retina total en forma de túnel. Generalmente es traccional y puede

ocasionalmente ser exudativo. A su vez se clasifica según la conformación que adopte la retina desprendida:

- Estadio 5A: túnel abierto
- Estadio 5B: túnel cerrado

ENFERMEDAD PLUS Se define como la presencia de tortuosidad arteriolar e ingurgitación venosa en el polo posterior, que puede acompañarse de ingurgitación vascular en iris, rigidez vascular, turbidez vítrea.

La presencia de enfermedad Plus es indicativa de tratamiento urgente. La Enfermedad Preplus se define como aquellas alteraciones vasculares en el polo posterior que son insuficientes para diagnosticar Enfermedad Plus, pero en donde puede apreciarse mayor tortuosidad arteriolar y dilatación venular de lo normal.

El diagnóstico de enfermedad Preplus tiene un valor pronóstico tan importante como la edad de gestación, peso al nacimiento, el estadio o zona de la ROP.

Clínicamente es difícil diferenciar entre Enfermedad Plus y Enfermedad Preplus, ya que la apreciación del grado de tortuosidad y dilatación vascular varía entre observadores. Por lo anterior se están desarrollando sistemas computarizados de evaluación de la Enfermedad Plus como el ROPTool y RISA, que nos permitirán definir estas alteraciones de una manera más objetiva.

ENFERMEDAD AGRESIVA POSTERIOR Esta enfermedad es poco frecuente, se presenta en pacientes de muy bajo peso al nacimiento y se describe como ROP-AP. Se caracteriza por presentar dilatación e ingurgitación importantes tanto de arterias como de venas en los cuatro cuadrantes del polo posterior, así como proliferación fibrovascular. Puede acompañarse de persistencia de la túnica vasculosa lentis y rubeosis iridis. Ocurre casi siempre en Zona I, pero también puede ocurrir en Zona II. Generalmente es diagnosticada en una sola visita sin requerir evaluaciones posteriores ya que su evolución es directa sin progresar del Estadio 1 al Estadio 3; si no es tratada de inmediato esta enfermedad evoluciona a Estadio 5.

Actualmente en México contamos con los protocolos de tamizaje del Lineamiento Técnico para el manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro editado por la Secretaría de Salud en el año 2007, donde se establece que se debe revisar a:

1. Todos los recién nacidos pretérmino de 34 o menos semanas de edad gestacional, y/o menos de 1750g de peso al nacimiento.
2. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino mayores a 34 semanas de gestación y con peso al nacimiento igual o mayor de 1750 g que hayan recibido oxígeno suplementario.
3. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados. En cuanto al inicio de las revisiones se basa en las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría, para los bebés con una edad gestacional de por lo menos 28 semanas de gestación, los exámenes deben iniciar a las 4-6 semanas después del nacimiento.

ALGORITMO (ET-ROP) ⁵⁶El Grupo de Colaboración para el tratamiento precoz de la ROP (ET-ROP) estableció un algoritmo clínico donde propusieron criterios de vigilancia o tratamiento de estos pacientes. El algoritmo muestra que en la mayoría de las circunstancias la ablación de la retina periférica debe ser considerada para cualquier ojo con ROP tipo I:

- Zona I en estadio 1 con enfermedad Plus.
- Zona I en estadio 3 sin enfermedad Plus.
- Zona II en estadio 2 o 3 con enfermedad Plus. El algoritmo también recomienda que se deben llevar a cabo revisiones seriadas en ROP Tipo II:
- Zona I estadio 1 o 2 sin enfermedad Plus.
- Zona II estadio 3 sin enfermedad Plus. La frecuencia de vigilancia de acuerdo con el Lineamiento Técnico para el manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro editado por la Secretaría de Salud en el año 2007 recomienda:

Semanal

- ROP tipo II.
- ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a la zona III.

Quincenal

- ROP en zona II con Estadio 2 sin enfermedad Plus.
- Vascularización incompleta en zona II pero sin ROP, hasta llegar a zona III.
- Vascularización incompleta en zona III o ROP en zona III.

Suspender vigilancia

- En caso de regresión de Pre umbral o ROP que se autolimita a las 45 semanas y cuando haya progresión de la vascularización a la zona III.

La Academia Americana de Oftalmología, la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo establece que el oftalmólogo indicará la fecha del próximo examen y quedará registrado este dato en la historia clínica y se hará de la manera siguiente⁵⁷:

Una semana o menos:

- Estadio 1 o 2 de ROP en zona I.
- Estadio 3 de ROP en zona II.

Una a dos semanas:

- Vascularización inmadura en zona I (no ROP).
- Estadio 2 de ROP en zona II.
- ROP en regresión en zona I.

Habitualmente se revisa al paciente mediante oftalmoscopia indirecta siguiendo el método que se describe a continuación:

A. Indicar la dilatación pupilar con suficiente tiempo de antelación, de tal forma que cuando el explorador inicie su revisión haya una midriasis adecuada para la valoración de la retina (central y periférica).

B. Aplicación de anestésico tópico en ambos ojos, colocación de un blefaróstató pediátrico y recomendamos lubricación continua de la superficie corneal (hipromelosa 2%).

C. Con el oftalmoscopio indirecto, una lupa de 28 dioptrías y el indentador escleral, revisamos inicialmente el polo posterior poniendo especial atención en las características de los vasos (tortuosidad y dilatación) para identificar la presencia o no de Enfermedad Plus; al mismo tiempo observamos la extensión de la vascularización, con los cual podemos establecer la Zona de Vascularización Retiniana (I, II o III).

D. Mediante el uso del indentador escleral, sistemáticamente revisamos la retina periférica, con particular atención en la región temporal, de tal manera que podremos definir ya la extensión de la Zona en la que se encuentra la Vascularización Retiniana (I, II o III). En este momento identificamos las características anatómicas de la retina periférica (línea de demarcación, elevación de la misma, neovascularización, etc.) y determinamos el Estadio en que se encuentre.

E. Con base en los hallazgos previos realizamos un diagnóstico final y los asentamos en el Expediente Clínico del paciente, así como la fecha de siguiente revisión o tratamiento, de así ameritarlo.

JUSTIFICACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La retinopatía es una complicación propia de la prematurez, con graves implicaciones familiares y sociales, así como secuelas de agudeza visual o bien ceguera y altos costos al sistema de salud. En la UMAE de Ginecología y Obstetricia de Centro Médico Nacional la Raza se atienden más de 4500 nacimientos al año productos de embarazadas de alto riesgo, el índice de prematurez es tres veces lo reportado a nivel mundial con incidencia de 31%, de los cuales un 4.4% son prematuros inmaduros. Nuestra unidad tiene registrada una incidencia de retinopatía de prematuro de 30% para los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación o menores de 1500 gramos.

Dada la incidencia tan alta de retinopatía del prematuro se pretende medir la correlación entre transfusión de concentrado eritrocitarios los primeros 10 días de vida y la severidad de retinopatía del prematuro (definida como aquella que amerita tratamiento laser o angiogénico) en el periodo comprendido mayo 2019 a mayo 2020.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes prematuros menores de 32 semanas de gestación o menores de 1500 gramos:

¿La transfusión de concentrado eritrocitario antes de los 10 días de vida está asociada a una mayor frecuencia de retinopatía del prematuro severa (definiendo ésta como aquella que requiere tratamiento laser o angiogénico)?

OBJETIVO GENERAL:

En pacientes prematuros menores de 32 semanas de gestación o menores de 1500 gramos:

Comparar la frecuencia de retinopatía del prematuro severa (definiendo ésta como aquella que requiere tratamiento laser o angiogénico) en RN transfundidos con concentrado eritrocitario antes de los 10 días de vida vs RN transfundidos después de esta edad*.

*= Ajustado por edad gestacional, días de uso de ventilador, días de uso de oxígeno suplementario, persistencia de conducto arterioso, esteroide postnatal, sepsis, sepsis por candida, hipercapnia, anemia, peso bajo para edad gestacional, hiperglicemia, apnea, genero nacimientos múltiples, trombocitopenia y alimentación con leche humana.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

Comparar la frecuencia de retinopatía del prematuro severa (definiendo ésta como aquella que requiere tratamiento laser o angiogénico) en RN transfundidos con concentrado eritrocitario antes de los 10 días de vida.

Comparar la frecuencia de retinopatía del prematuro severa (definiendo ésta como aquella que requiere tratamiento laser o angiogénico) en RN transfundidos con concentrado eritrocitario después de esta edad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

En los pacientes prematuros menores de 32 semanas de gestación o menores de 1500 gr con retinopatía

- Describir la incidencia de la ROP.
- Describir la gravedad de la ROP.
- Describir días de necesidad de ventilador
- Describir días de uso de oxígeno suplementario
- Medir la frecuencia de:
 - Días de necesidad de ventilador
 - Días de uso oxígeno y días de uso
 - Persistencia de Conducto Arterioso
 - Esteroide postnatal
 - Sepsis
 - Sepsis por Cándida
 - Hipercarbia
 - Hiperglicemia
 - Apnea
 - Trombocitopenia
 - Anemia
 - Peso bajo
- Describir la edad gestacional de los recién nacidos.
- Describir la genero de los recién nacidos.
- Describir nacimientos múltiples.
- Describir uso de leche humana

HIPÓTESIS

En pacientes prematuros menores de 32 semanas de gestación o menores de 1500 gramos:

La frecuencia de retinopatía del prematuro severa (definiendo ésta como aquella que requiere tratamiento laser o angiogénico) en RN transfundidos con concentrado eritrocitario antes de los 10 días de vida será significativamente mayor (50%) vs RN transfundidos después de esta edad (23%)

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Observacional, Retrospectivo, Analítico, Longitudinal

(Cohorte retrospectiva).

Lugar o sitio del estudio:

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional “La Raza”.

Universo de trabajo:

Recién nacidos prematuros menores de 32 semanas y menores de 1500 gr nacidos, transfundidos con concentrado eritrocitario antes de los 10 días de vida egresados de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional “La Raza” En el periodo comprendido del 1º de enero 2017 a 31 de diciembre de 2019.

Criterios de inclusión

- Recién nacido prematuros menores 32 semanas y menores de 1500 gr
- Nacidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3” Centro Médico Nacional “La Raza”.
- En el periodo comprendido del 1º de enero 2017 a 31 de diciembre de 2019.
- Que tengan Valoración oftalmológica antes de alta o antes de 6 semanas de vida.
- RN transfundidos con concentrado eritrocitario antes de los 10 días de vida

Criterios no inclusión

Malformaciones congénitas diversas evidentes clínicamente

Desprendimiento de placenta mayor a 50%

No se encuentre expediente

Que no se cumpla con las variables de lista de cotejo

No cuente con valoración oftalmológica antes de alta

Pacientes que aún se encuentren hospitalizados

Criterios de exclusión

Fallecido antes del día 10 días de vida

Descripción general de estudio.

Para fines de este estudio, al obtenerse el registro del Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE:

1. Las Dra. Guillén y Dra. González médico residente de neonatología acudieron a los registros de nacimientos de los periodos referidos de tiempo en la Unidad Toco quirúrgica e identificaron a los recién nacidos que cumplían con los criterios de selección.
2. La Dra. González médico residente de neonatología acudió al archivo clínico y solicitó los expedientes y las bases de datos del Servicio obteniendo la información referente a las variables en estudio.
3. Se vació la información a las hojas de colección de datos (**Anexo 1**).
4. La Dra. González médico residente de neonatología transcribió estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.
5. Las doctoras Guillén y Uscanga elaboraron base de datos en SPSS y llevaron a cabo el análisis estadístico.
6. La Dra. Villavicencio proporciono la base de datos de los pacientes diagnosticados con retinopatía severa del prematuro durante el periodo referido.
7. Las cuatro investigadoras redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Procesamiento de datos.

Para la estadística descriptiva se usó: en las variables cualitativas frecuencias y proporciones y para las cuantitativas medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos Inter cuartiles según su distribución.

Para el análisis bivariado se usó prueba t de student o U de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas en ambos grupos, según la distribución de los datos; y χ^2 o exacta de Fisher para comparar las variables cualitativas. Para correlacionar variables cuantitativas se usó pruebas r de Pearson o Rho de Spearman según la distribución.

Para medir el riesgo de presentar ROP grave por transfusión de concentrado eritrocitario antes y después de 10 días de vida, ajustado por las variables potenciales confusoras se construyó modelo de regresión logística.

Se usó paquete estadístico SPSS versión 20 y consideró significativos valores de p menores a 0.05.

Tamaño de muestra

Usando la fórmula de Freeman ($n= 10 \times k + 1$), siendo k el número de variables que se consideró en el modelo, se calculó un tamaño de muestra de 181 participantes transfundidos antes de 10 días de vida y el mismo número de transfundidos después de esa edad.

VARIABLES

<i>Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de Variable</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Unidad de medición/ valores</i>
VARIABLE DE RESULTADO					
<i>Retinopatía severa</i>	ROP que requería cirugía ablativa láser y/o tratamiento con angiogénico ⁵³⁻⁵⁴	Se consideró presente cuando en el expediente esté referido en la nota de atención de oftalmología el tratamiento laser y/o angiogénico. La valoración debió realizarse antes de 6 semanas de vida o antes de alta hospitalaria.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= SI
VARIABLE PREDICTORA					

<i>Transfusión de concentrado eritrocitario antes de los 10 días de vida.</i>	Procedimiento terapéutico que consiste en aplicación de componente sanguíneo a un ser humano, sin la finalidad que injerten en el organismo receptor. ^{29,58}	Presencia de <i>Transfusión antes de los 10 días de vida</i> , referida en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	1= Presente 0= ausente
-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------	---------	---------------------------

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

<i>Edad gestacional</i>	Periodo transcurrido desde el primer día de la última menstruación normal, en una mujer con ciclos menstruales regulares, sin uso de anticonceptivos hormonales; con fecha de última menstruación confiable, hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en	Semanas de gestación determinadas por variables clínicas establecidas en las escalas de Capurro o Ballard. En hoja de historia clínica neonatal	Cuantitativa	Continua	Semanas de edad gestacional
-------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------	----------	-----------------------------

	estudio. Se expresa en semanas y días completos. ¹⁵				
<i>Genero</i>	En términos de Biológicos se refiere a la identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre femenino y masculino. ⁵⁹	Asignación de sexo en hoja de historia clínica neonatal del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	0=indeterminado 1=masculino 2=femenino
<i>Nacimiento o múltiple</i>	Un embarazo múltiple es el desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos. ⁴⁶	Referido en hoja de historia clínica neonatal como numero de productos	Cualitativa	Nominal	0= un producto 1=dos productos 3= tres o más productos
<i>Muy bajo peso al nacer</i>	Peso inferior a 1500 gramos al nacer. ¹⁶	Referido en hoja de historia clínica neonatal como peso después del nacimiento menor de 1500 gramos	Cualitativa	Nominal	0= Peso mayor a 1500 gramos 1= Peso menor o igual a 1500 gramos

<i>Persistencia de conducto arterioso</i>	Fallo en la obliteración de la pared ductal después del nacimiento por una desequilibrada interacción entre oxígeno, factores Neuro-humorales locales y circulante. ²¹⁻²²	Se consideró presente cuando así estuvo consignado en alguna nota de evolución o de alta del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	0= No se presentó 1= SI se presentó
<i>Esteroide postnatal</i>		Se consideró presente cuando así estuvo consignado en alguna nota de evolución o de alta del expediente clínico en los primeros 28 días de vida.	Cualitativa	Nominal	0= no se presentó 1= si se presentó
<i>Sepsis</i>	Aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias o virus	Se consideró presente cuando así estuvo consignado	Cualitativa	Nominal	0= no se presentó 1= si se presentó

	en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. ²⁵	en alguna nota de evolución o de alta del expediente clínico en los primeros 28 días de vida.			
<i>Sepsis por cándida</i>	Situación clínica derivada de la invasión y proliferación de hongos en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. ²⁷	Se consideró presente cuando así estuvo consignado en alguna nota de evolución o de alta del expediente clínico en los primeros 28 días de vida.	Cualitativa	Nominal	0= No se presentó 1= SI se presentó
<i>Hipercarbia</i>	El aumento de la PCO ₂ por encima de 60 mmHg ³⁰	Signada si hubo en el expediente alguna gasometría arterial con PCO ₂ mayor de 60 mmHg en los	Cualitativa	Nominal	0= No se presentó 1= SI se presentó

		primeros 10 días de vida			
<i>Hiperglicemia</i>	Niveles de glucosa en sangre >125 mg/dl (150 mg/dl en plasma) en más de dos determinaciones consecutivas (separadas al menos en dos horas). ³³	Signada si hubo en el expediente más de dos determinaciones es menos de 2 horas de glicemia capilar mayor de 125 mg/dl en los primeros 10 días de vida	Cualitativa	Nominal	0= No se presentó 1= SI se presentó
<i>Apnea</i>	Pausa o cese de la respiración que dura más de 20 segundos o es menor a 20 segundos, pero acompañada de bradicardia y/o cianosis. ⁴³	Se consideró presente cuando así estuvo consignado en alguna nota de evolución o de alta del expediente clínico en los primeros 10 días de vida.	Cualitativa	Nominal	0= No se presentó 1= SI se presentó

<i>Trombocitopenia</i>	Recuento plaquetario < 150.000 /mm ³ . ⁴⁸	Signada si hubo en el expediente en el reporte de laboratorio recuento plaquetario menor de 150,000/mm ³	Cualitativa	Nominal	0= No se presentó 1= SI se presentó
<i>Lactancia materna</i>	Significa que el niño recibe solamente leche materna (incluyendo leche extraída o de nodriza) durante los primeros 6 meses. ⁴⁹	Se consideró presente cuando así estuvo consignado en alguna nota de evolución, indicación o registro en hoja de enfermería que paciente es alimentado con leche humana.	Cualitativa	Nominal	0= No se presentó 1= SI se presentó
<i>Anemia</i>	Reducción de la concentración de la hemoglobina o de la masa global	Signada si hubo en el expediente en el reporte	Cualitativa	Nominal	0= No se presentó 1= SI se presentó

	de hematíes en la sangre periférica por debajo de los niveles considerados normales para una determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. ⁴⁹	de laboratorio recuento hemoglobina por debajo de la percentil 3 para edad gestacional			
<i>Días de uso de ventilador</i>	Tiempo que se encontró bajo el uso de ventilación mecánica	Días que se encontró en uso de ventilación mecánica signado en el expediente clínico.	Cuantitativa	Continua	días
<i>Días de oxígeno suplementario</i>	Tiempo que se encontró bajo el uso de oxígeno suplementario	Días que se encontró en uso de oxígeno suplementario, signado en el expediente por variables clínicas.	Cuantitativa	Continua	días

ASPECTOS ETICOS

(a) De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación fue sin riesgo ya que únicamente se trató de la obtención de datos de manera retrospectiva de intervenciones que se llevaron a cabo, en su momento con fines meramente asistenciales.

(b) Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

(c) Se trató de un estudio retrospectivo en el que se revisaron los registros clínicos de recién nacidos todos dados ya de alta, en el cual la confidencialidad de los participantes se resguardará de manera estricta y debido a la imposibilidad de que los participantes de a firmar consentimiento informado, se propuso a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud que se llevase a cabo sin consentimiento informado esta investigación y fue autorizado.

(d) Los pacientes no obtuvieron algún beneficio, sin embargo, el estudio nos permitió con los resultados conocer mejor la enfermedad, dado que se trató de un estudio sin riesgo en el que sólo se revisó de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(e) En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de los participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pueda ayudar a identificarlas, dicha información se conserva en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expuso información que pueda ayudar a identificar a los participantes.

(f) La muestra estuvo conformada por 181 pacientes que cumplieron los criterios de selección durante el periodo comprendido entre 1º de enero 2017 a 31 de diciembre de 2019

(g) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos:

La doctora Patricia Guillén Calzada es médico especialista en Pediatría con subespecialidad en Neonatología, con 11 años de experiencia clínica respectivamente, con 2 tesis dirigidas.

La Dra. Herminia Uscanga es pediatra Neonatóloga con 20 años de experiencia, ha participado en la realización de tesis de grado y de artículos científicos publicados en revistas indizadas y con factor de impacto.

La Dra. Astrid Villavicencio Torres es oftalmóloga con 20 años de experiencia clínica, ha participado en la realización de tesis de grado y de artículos científicos publicados en revistas indizadas y con factor de impacto.

El servicio de oftalmología pediátrica cuenta 3 oftalmólogas expertas en retinopatía del prematuro y certificadas por el Consejo nacional de oftalmología.

Recursos físicos:

El Servicio de oftalmología de hospital general cuenta con oftalmoscopio binocular indirecto marca Heine optotechnik Omega 500 con distancia pupilar 46-74 mm e iluminación LED, el cual es el mismo modelo utilizado para la exploración de retina de los prematuros que se evaluaron en este estudio. Los gastos de computadora, papelería, impresora, paquetería de cómputo y estadística corrieron a cargo de los investigadores por lo que no se solicitó algún tipo de financiamiento.

En el hospital de Ginecología y Obstetricia de Centro Médico Nacional la Raza se atienden alrededor de 4500 nacimientos al año productos de embarazadas de alto riesgo, el índice de prematurez con incidencia de prematurez del 31%, de los cuales un 4.4% son prematuros inmaduros. La incidencia de ROP detectada en nuestra unidad fue de 30 % para los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación. Se ha identificado que se estudiaron aproximadamente 181 pacientes en cada uno de los grupos de estudio.

En este estudio no se requirió de ningún tipo de financiamiento.

RESULTADOS.

La muestra poblacional fue de 362 recién nacidos prematuros, de los cuales 196 (54%) fueron del sexo masculino y 166 del sexo femenino (45.90%). De esa muestra 128 recién nacidos presentaron retinopatía del prematuro (ROP) severa integrada por 70 (54.70%) masculinos y 58 (45.30%) femeninos en tanto que en los 234 que no la presentaron se observaron 126 (53.8%) masculinos y 108 (46.2%) femeninos ($p = 0.878$).

La edad gestacional promedio de la población afectada por ROP fue de 29.6 ± 1.5 semanas de edad gestacional (SDG), al comparar los grupos con o sin ROP severa las edades fueron 29.1 ± 1.7 versus 29.9 ± 1.3 ($p = 0.001$).

El 100% de la población presento muy bajo peso al nacer.

En el total de recién nacidos prematuros estudiados la presencia de producto múltiple fue de 29.6 (107/362), en los grupos con y sin ROP severa fueron 22.7% (29/128) y 33.3% (78/126) respectivamente, valor $p = 0.033$, OR 0.586, IC de confianza al 95%, límite inferior 0.357, límite superior 0.961. (Tabla1).

Tabla 1. Características demográficas de recién nacidos con retinopatía severa del prematuro.

		Retinopatía severa		Total n= 362	p	OR	IC 95%	
		Si n = 128	No n = 234				Inferior	Superior
Género*								
Masculino	Frecuencia	70	126	196	0.878			
	%	54.7%	53.8%	54.1%				
Femenino	Frecuencia	58	108	166	n.s.			
	%	45.3%	46.2%	45.9%				
Edad gestacional**								
	Media	29.13	29.94	29.66	0.001			
	d.e.	1.79	1.343	1.563				
	Mediana	29	30	30				
	Mínimo	24	26	24				
	Máximo	33	34	34				
	Rango	9	8	10				
Muy bajo peso al nacer*								
Si	Frecuencia	128	234	362				
	%	100.0%	100.0%	100.0%				
Producto múltiple*								
Si	Frecuencia	29	78	107	0.033	0.586	0.357	0.961
	%	22.7%	33.3%	29.6%				
No	Frecuencia	99	156	255				
	%	77.3%	66.7%	70.4%				

*X², **t de Student, d.e.= desviación estándar, n.s. = no significativo

Respecto a haber recibido transfusión antes de los 10 días de vida se observó que el 47.7% (61/128) correspondió al grupo ROP severa y 51.3% (120/234) al grupo sin ROP severa; valor $p = 0.509$ no significativo estadísticamente. (Tabla 2).

Tabla 2. Transfusiones antes de los 10 días de vida en prematuros con retinopatía severa del prematuro (ROP)

		Retinopatía severa		Total n= 362	p*
		Si n = 128	No n = 234		
Transfusiones					
Si	Frecuencia	61	120	181	0.509 n.s.
	%	47.7%	51.3%	50.0%	
No	Frecuencia	67	114	181	
	%	52.3%	48.7%	50.0%	

* χ^2 , n.s. = no significativa

La distribución del grado de severidad dentro del total de 362 pacientes fue de 48.1% (174/362) sin retinopatía, el 7.2% (26/362) ROP grado 1, 8.3% (30/362) grado 2, 36.5% (132/362) grado 3. La distribución al comparar a los grupos con y sin ROP severa fue sin retinopatía ninguno vs 74.4%, grado 1 ninguno vs 11.1%, grado 2 con 0.8% vs 12.4% y grado 3 con 99.2% vs 2.1%, valor $p = 0.001$ significativo estadísticamente.

La presencia de Enfermedad plus se presentó en 23.8% (86/362). Al analizar a los 128 pacientes tratados con láser más antiangiogénico en cuanto a la presencia o no de enfermedad plus observamos que 67.2% (86/128) sí la tuvieron y el 32.8% (42/128) no, valor $p = 0.001$ significativo estadísticamente. (Tabla 3)

Tabla 3. Severidad de la retinopatía del prematuro (ROP) y tratamiento recibido.

		Tratamiento con láser/ angiogénico		Total n= 362	p*
		Si n = 128	No n = 234		
Grados de ROP					
Sin retinopatía	Frecuencia	0	174	174	0.001
	%	0.0%	74.4%	48.1%	
1	Frecuencia	0	26	26	
	%	0.0%	11.1%	7.2%	
2	Frecuencia	1	29	30	
	%	0.8%	12.4%	8.3%	
3	Frecuencia	127	5	132	
	%	99.2%	2.1%	36.5%	
Enfermedad Plus					
Si	Frecuencia	86	0	86	0.001
	%	67.2%	0.0%	23.8%	
No	Frecuencia	42	234	276	
	%	32.8%	100.0%	76.2%	

*X²

El tiempo de ventilación asistida que requirieron los recién nacidos con presencia de ROP severa fue de 11 versus 12 días valor, p= 0.228.

Mientras que el total de días de oxígeno en pacientes con ROP severa fue de 40 días, igual al grupo sin retinopatía severa, p= 0.415. (Tabla 4).

Tabla 4. Periodo de ventilación asistida y de oxígeno en prematuros con retinopatía del prematuro (ROP).

	Retinopatía severa		Total n= 303	p*
	Si n = 105	No n = 198		
Días de ventilación asistida				
Mediana	11.0	12.0	11.0	
Percentiles				
25	3.0	4.0	3.0	0.228 n.s.
50	11.0	12.0	11.0	
75	27.0	28.3	27.0	
	Si n = 128	No n = 234	Total n = 362	
Días de Oxígeno				
Mediana	40.0	40.0	40.0	
Percentiles				
25	20.0	20.0	20.0	0.415 n.s.
50	40.0	40.0	40.0	
75	61.0	67.5	67.0	

*U de Mann Whitney, n.s. = no significativa

El uso de esteroides postnatales en prematuros con ROP severa fue de 45.30% (58/128) con respecto de aquellos que no usaron que fue 54.70% (70/128) y en el grupo sin ROP severa se usaron esteroides postnatales en 51.3% (120/234) y no se usaron en 48.7% (114/234), valor p = 0.277 (Tabla 5).

Tabla 5. Esteroides postnatales en prematuros con retinopatía severa

		Retinopatía severa		Total n= 362	p*
		Si n = 128	No n = 234		
Esteroides					
Si	Frecuencia	58	120	178	0.277 n.s.
	%	45.30%	51.30%	49.20%	
No	Frecuencia	70	114	184	
	%	54.70%	48.70%	50.80%	

*X², n.s. = no significativa

En los pacientes con ROP severa vs sin ROP severa se presentó sepsis en el 98.4 % (126/128) y 96.6 (226/234) respectivamente, valor p = 0.303.

Con respecto a sepsis por Cándida en pacientes con ROP severa vs sin ROP severa se encontró en 10.9% (114/128) y en 10.3% (210/234) valor p = 0.840.

La presencia de trombocitopenia en los pacientes con ROP severa fue 15.60% (20/128) y 20.90% (49/234) en los pacientes sin ROP severa; valor p = 0.218.

La persistencia de conducto arterioso (PCA) en el grupo con ROP severa fue de 18.80 % (24/128) y en grupo sin ROP fue 26.90% (63/234); valor p = 0.082.

Con respecto a la hipercapnia en ROP severa su presencia fue 61.70% (79/128) contra 64.10% (150/234) en el grupo sin; valor p = 0.653.

La hiperglicemia en los grupos con y sin ROP severa fue 30.50% (39/128) y 29.10% (68/234) respectivamente; valor p = 0.779 (Tabla 6).

Tabla 6. Otras patologías en prematuros con retinopatía del prematuro (ROP).

		Retinopatía severa		Total n= 362	p*
		Si n = 128	No n = 234		
Sepsis					
Si	Frecuencia	126	226	352	0.303
	%	98.40%	96.60%	97.20%	
No	Frecuencia	2	8	10	n.s.
	%	1.60%	3.40%	2.80%	
Infección por cándida					
Si	Frecuencia	10.90%	10.30%	10.50%	0.840
	%	114	210	324	
No	Frecuencia	89.10%	89.70%	89.50%	n.s.
	%				
Trombocitopenia					
Si	Frecuencia	20	49	69	0.218
	%	15.60%	20.90%	19.10%	
No	Frecuencia	108	185	293	n.s.
	%	84.40%	79.10%	80.90%	
PCA					
Si	Frecuencia	24	63	87	0.082
	%	18.80%	26.90%	24.00%	
No	Frecuencia	104	171	275	n.s.
	%	81.20%	73.10%	76.00%	
Hipercapnia					
Si	Frecuencia	79	150	229	0.653
	%	61.70%	64.10%	63.30%	
No	Frecuencia	49	84	133	n.s.
	%	38.30%	35.90%	36.70%	
Hiperglicemia					
Si	Frecuencia	39	68	107	0.779
	%	30.50%	29.10%	29.60%	
No	Frecuencia	89	166	255	n.s.
	%	69.50%	70.90%	70.40%	

*X², n.s. = no significativa

Tabla 7. Apnea en prematuros con retinopatía severa del prematuro (ROP).

		Retinopatía severa		Total n= 362	p*	OR	IC 95%	
		Si n = 128	No n = 234				Inferior	Superior
Apnea								
Si	Frecuencia	117	177	294	0.001	3.4	1.7	6.8
	%	91.4%	75.6%	81.2%				
No	Frecuencia	11	57	68				
	%	8.6%	24.4%	18.8%				

* χ^2

La presencia de apneas en prematuros con ROP severa fue de 91.4% (117/128) con respecto de aquellos que no presentaron que fue 8.6% (11/128) y en el grupo sin ROP severa los eventos de apnea 75.6% (177/234) y no presentaron 24.4% (57/234), valor $p = 0.001$ OR 3.4 IC de confianza al 95%, límite inferior 1.7, límite superior 6.8. (Tabla 7).

Ningunos de los pacientes incluidos en el estudio recibió alimentación con leche humana.

Con el total de 362 prematuros con ROP se integraron dos grupos con base a si fueron productos múltiples o no, con la finalidad de analizar la edad gestacional de esta manera y se observó que el conjunto de los 362 prematuros tuvieron 29.7 ± 1.6 semanas de edad gestacional, los del grupo de productos múltiples presentaron 30.0 ± 1.3 semanas y los del grupo de no productos múltiples las semanas fueron 29.5 ± 1.6 , valor $p = 0.004$. (Tabla 8).

Tabla 8. Edad gestacional y la característica de ser producto múltiple o único en los 362 prematuros estudiados con ROP.

	Producto múltiple		Total n= 362	p*
	Si n = 107	No n = 255		
Edad gestacional				
Media	30.0	29.5	29.7	0.004
d.e.	1.3	1.6	1.6	
Mediana	30	30	30	
Mínimo	27	24	24	
Máximo	33	34	34	
Rango	6	10	10	

*U de Mann Whitney, d.e= desviación estándar

Con las 3 variables que mostraron asociación significativa en el análisis bivariado de factores de riesgo en los prematuros con ROP severa procedió a realizar análisis mediante regresión logística en donde para edad gestacional se obtuvo OR 0.766, intervalo de confianza al 95%, límite inferior 0.658 y límite superior 0.892, valor p = 0.001, resultados que demostraron que por cada semana mayor de edad gestacional estos niños tuvieron 23.4% (1-0.766) menos riesgo de cursar con retinopatía severa y los niños con apnea tuvieron 2.8 veces más riesgo de retinopatía severa con IC de confianza al 95% en límite inferior con 1.3 y superior de 6.0. Las variables transfusión antes de los 10 días y no ser producto múltiple, integradas al modelo matemático no tuvieron significado estadístico. (Tabla 9)

Tabla 9. Factores de riesgo (predictores) para la producción de retinopatía severa estudiados por el análisis multivariado* (Método Introducir)

Factor de riesgo estudiado	OR	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Edad gestacional	0.766	0.658	0.892	0.001
Si transfusiones antes de los 10 días	0.722	0.454	1.149	0.170
Si apnea	2.800	1.300	6.000	0.004
No producto múltiple	1.4	0.891	2.515	0.127

a. Variable(s) introducida(s) en el modelo 1: edad gestacional, transfusiones antes de los 10 días, apnea, producto múltiple.

*Regresión logística múltiple, OR = razón de momios.

DISCUSION

La retinopatía del prematuro (ROP) es una vítreo-retinopatía proliferativa que se desarrolla en niños prematuros y que en sus formas más graves puede provocar ceguera. Es un padecimiento cuya prevalencia va en aumento debido a la mayor supervivencia de neonatos cada vez más prematuros y a una serie de comorbilidades que exacerban el riesgo. ⁶⁰

En este protocolo de investigación, realizado en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, la prevalencia acumulada de ROP fue 54.1% debido a que se incluyeron todos los estadios de ROP y que el tamizaje fue realizado por oftalmólogos con experiencia en exploración de retina.

La prevalencia de ROP severa de 35.35% es más alta que la reportada en otros estudios como el realizado por el Hospital de la Amistad de Corea-México en 2014 y el de la Clínica Universitaria Bolivariana en 2008 en donde las prevalencias fueron 20.2% y 10.2%, respectivamente.⁶⁰⁻⁶¹

Aunque predominó el sexo masculino en el grupo con ROP grave la diferencia no alcanzó a representar un riesgo significativamente mayor respecto al sexo femenino.
⁶²

En este estudio se encontró mayor prevalencia de ROP en los prematuros extremos entre 28 y 30 semanas, situación un poco distinta a países de Latinoamérica como Argentina o Colombia que reportan principal prevalencia en Prematuros moderados 31-32 semanas y mucho más similar a informes de países desarrollados como el Reino Unido y la Unión Americana, donde la ROP severa se presenta en edades gestacionales más tempranas como 24 semanas de gestación por presentar mayor supervivencia. ⁶³

Los resultados obtenidos en factores considerados de riesgo como son la presencia de persistencia del conducto arterioso complican el curso clínico de prematuros

aumentando el riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar crónica y muerte; son semejantes a lo reportado en la literatura ya que no se logró evidenciar asociación de ninguno de ellos respecto a la presencia de ROP severa.⁶⁴

La sepsis se ha encontrado en estudios como factor significativo del riesgo de ROP, en nuestro estudio la presencia de sepsis no fue significativamente diferente, ya que si se observó que los pacientes presentaban sepsis principalmente de tipo tardía era más propensos a retinopatía del prematuro, pero esta no aumenta significativamente el riesgo de ROP severa.⁶⁵

No hay evidencia contundente que la hiperglicemia, ni la hipercapnia modifique la incidencia de ROP, esto se confirmó en este estudio. Con respecto a la trombocitopenia no se encontró valor significativo como factor de ROP severa y tampoco estudios que establezcan relación.⁶⁶

Secundaria a la falta de desarrollo del sistema respiratorio que presentan los pacientes prematuros en la mayoría de los casos, es necesario la administración artificial de oxígeno a través de aparatos o dispositivos dependiendo de los requerimientos, gravedad y estado del niño. En nuestro estudio la duración de días de administración de oxígeno en modo ventilación mecánica y el uso de oxigenoterapia en otras modalidades para la aparición de ROP fue 18.1 ± 19.7 días y 45.5 ± 32.46 días siendo resultados muy similares al estudio realizado por el servicio de oftalmología del Instituto Nacional de Perinatología en el 2011 que coincide con la literatura que los recién nacidos expuestos más de 1 mes al uso de oxígeno suplementario tienen mayor presencia de ROP. Con referencia a que los días de ventilación mecánica y oxígeno sean un riesgo significativo para la presencia de ROP severa no se encontró mayor o menor influencia de este factor.⁶⁶

La presencia de crisis de apnea, se ha encontrado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de retinopatía del prematuro, en el estudio realizado

por Taeim Kim observó que 75% de sus paciente que cursaron con eventos de apnea tuvieron algún grado de ROP; el estudio realizado por Figueras observó que el 50% de los pacientes que presentaron ROP severa tuvieron crisis de apnea.⁶⁷⁻⁶⁸ Así que al igual que en nuestro estudio encontramos que las apneas tienen un efecto significativo en la presencia de ROP severa.

La lactancia materna a recién nacidos prematuros se ha encontrado como factor de riesgo protector para la presencia de ROP disminuyendo la incidencia de esta,⁶⁹ en este estudio a ningún paciente se le administró leche materna durante su estancia.

La administración posnatal de dexametasona puede asociarse a retinopatía grave del prematuro. En un ensayo de distribución aleatoria realizado en niños con muy bajo peso al nacer que se mantenían dependientes del respirador a los 15-25 días de edad, la dexametasona se asoció a una mayor proporción de retinopatía del prematuro grave se refiere que un 56 % frente al 45 %, el esquema de esteroide aplicado fue de 42 días. En nuestro estudio encontró que el 45.30% de la población que presentó el diagnóstico de ROP severa tuvo uso de esteroides postnatales en comparación con el 54.70%, la diferencia con el estudio anteriormente comentado está en la duración del esquema de esteroide postnatal, el cual en promedio en los recién nacidos pretérmino de nuestro hospital es por 10 días, esto explica por qué no representaron un efecto significativo en la presencia de ROP severa. Esto se puede reforzar ya que en otros estudios no se ha reportado ningún efecto en la incidencia de ROP cuando los esteroides postnatales han sido usados tempranamente.⁷⁰

El registro del Programa Nacional de ROP de Argentina muestra que en el año 2013, sobre 6051 niños prematuros de riesgo, el 12,8 % recibió transfusiones por anemia con un riesgo significativamente elevado de ROP; por tanto, se presume que toda medida que contribuya a reducir la anemia en RN prematuros, contribuirá indirectamente a reducir la incidencia de ROP. Se refiere en la literatura ser mayor riesgo, hasta 30.7% si se transfunde al paciente durante las primeras cuatro semanas

de vida. En nuestro estudio no se encontró una relevancia significativa respecto a haber recibido transfusión antes de los 10 días de vida con el grupo sin ROP severa.⁷¹

Los embarazos múltiples se han tomado como factor de riesgo para la presencia de ROP severa en uno o en ambos productos, ya que no reciben la misma nutrición ni el mismo flujo vascular intrauterino, esto determina una desigual vascularización retiniana. En nuestro estudio se encontró que los productos múltiples presentaron menor riesgo para ROP severa en comparación con los productos únicos, situación contraria a lo reportado en la literatura ya se espera encontrar mayor frecuencia de ROP severa en productos múltiples, por lo que se procedió a comparar el semanas de gestación y el hecho de ser producto múltiples, ahí se observó que en nuestros pacientes los productos únicos fueron los de menor edad gestacional, lo cual explica que el ser producto múltiple con más semanas de gestación actuara como factor protector.⁷²

CONCLUSIONES

En conclusión, el principal factor de riesgo asociado a ROP severa fue la edad gestacional, principalmente en prematuros extremos, por lo que sería interesante estudiar más las características de este grupo poblacional: presencia de síndrome de dificultad respiratoria, esteroides prenatales, administración de surfactante y su riesgo para esta patología.

Así también, la presencia de crisis de apnea en los neonatos, se asoció al desarrollo de ROP severa. Por lo tanto, puede ser aconsejable vigilar y evitar en la medida posible eventos de fluctuaciones en el oxígeno, que predispongan al desarrollo de ROP severa en estos pacientes.

Con respecto a la hipótesis principal del trabajo se encontró que las transfusiones antes de los 10 días de vida no fueron un factor determinante y significativo para la presencia de ROP severa en el recién nacido, pero al observar que la mayoría de los recién nacidos con diagnóstico de ROP en otro grado de severidad tenía el antecedente de transfusión sería importante determinar el número de transfusiones de estos recién nacidos para su presencia, por lo tanto todos los neonatólogos y pediatras deben seguir de manera adecuada los criterios para transfusión en todo recién nacido.

CRONOGRAMA

LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO ANTES DE LOS 10 DÍAS DE VIDA EN PACIENTES PREMATUROS AUMENTA LA FRECUENCIA DE RETINOPATÍA SEVERA DEL PREMATURO.

Actividad	Sep- Octubre 2019	Nov- Dic 2019	Enero - Febrero 2019	Marzo- Abril 2019	Mayo - Junio 2020	Julio- Sept- 2020
Búsqueda de referencias documentales	P R	P R	P R	P R		
Elaboración de proyecto de investigación		P R	P R			
Aprobación por CLEIS y CLIS				P R		
Organización y análisis de resultados				P		
Redacción de primer borrador de reporte					P R	
Redacción de segundo borrador de reporte					P R	
Presentación de reporte final y envío a publicación de artículo						P R

P= Programado

R= Realizado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weakley DR, Spencer R. Current concepts in retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 1992; 30: 121–38.
2. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, et al. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Arch Dis Child* 2002; 86: 696–700.
3. Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Behar-Cohen F, et al. Epidemiology and pathophysiology of retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr*. 2011; 18 suppl 2:S79-85.
4. Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Perula-Torres L. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006; 81(11):641-6.
5. Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, et al. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):519-25.
6. Pieh C, Agostini H, Buschbeck C, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):689-93.
7. Rao KA, Purkayastha J, Hazarika M, et al. Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(11):640-4.
8. Rasoulinejad SA, Montazeri M. Retinopathy of Prematurity in Neonates and its Risk Factors: A Seven Year Study in Northern Iran. *Open Ophthalmol J*. 2016;10:17-21.
9. Rekha S, Battu RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Indian pediatrics*. 1996; 33:999-1003.
10. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, et al. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(5):618-20 315.

11. Reyes ZS, Al-Mulaabed SW, Bataclan F, et al. Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. *Oman J Ophthalmol.* 2017;10(1):26-32.
12. Ricard CA, Dammann CEL, Dammann O. Screening Tool for Early Postnatal Prediction of Retinopathy of Prematurity in Preterm Newborns (STEP-ROP). *Neonatology.* 2017;112(2):130-6.
13. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopathy of and oxygen therapy, A changing relationship. *An Pediatr Barc* 2005; 62: 48-63.
14. Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. *Chinese Medical Journal* 2010; 123(20):2929-2937.
15. Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(1):27-32.
16. Pardeep Kumar, M Jeeva Sankar, Ashok Deorari, et al Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity in Preterm Low Birth Weight Neonates. *Indian J Pediatr* 2011; 78(7): 812–816.
17. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954; 38:397-432.
18. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 1992;326(16):1050-4.
19. Flores R, Hernández M, Hernández R, Sepúlveda F. Screening for Retinopathy of Prematurity: Results of a 7 years Study of Underweight Newborns. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 440-443.
20. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2094-104.

21. Pardeep Kumar, M Jeeva Sankar, Ashok Deorari, Rajvardhan Azad, et al. Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity in Preterm Low Birth Weight Neonates. *Indian J Pediatr* 2011; 78(7): 812–816.
22. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factor for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007; 119: 1165-73.
23. Cuculich PS, DeLozier KA, Mellen BG, et al Postnatal dexamethasone treatment and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight neonates. *Biol Neonate* 2001; 79: 9-14.
24. Kothadia J, O'Shea TM, Grey Weaver R, et al. Retinopathy of prematurity in very preterm infants treated with dexamethasone or placebo in a randomized control trial. *Pediatric Res* 1997; 41: 201^a.
25. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, et al in collaboration with the Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125: e736-e740.
26. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections, Italian Society of Neonatology. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 1421-1428.
27. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101: 654-7.
28. Noyola DE, Bohra L, Paysee EA, et al. DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ophthalmology* 2002; 109:80-4
29. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, et al. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: 514-8.

30. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 465-70.
31. Dani C, Reali MF, Bertini G, et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001; 62: 57-63.
32. Pia Lundgren, Sam E. Athikarisamy, et al. Duration of anemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity.: *Acta Paediatr.* 2018; 107(5): 759–766.
33. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AW, Morris JK, Aladangady N. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC Med.* 2015; 13:16.
34. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics.* 1983; 72:159–63.
35. Lust C, Vesoulis Z, Jackups R Jr, Liao S, Rao R, Mathur AM. Early red cell transfusion is associated with development of severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2019;39(3):393-400.
36. Suk KK, Dunbar JA, Liu AL, Daher NS, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: A multiple regression model. *J AAPOS* 2008; 12: 233-238.
37. Brown MS, Baron AE, France EK, et al. Association between higher cumulative doses of recombinant of erythropoietin and risk of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 143-149.
38. Shah N, Jadav P, Jean-Baptiste D, et al. The effect of recombinant human erythropoietin on the development of retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol* 2010; 27: 67-71.

39. Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res* 1998; 17: 608-16.
40. Checchin D, Sennlaub F, Bauchamp MH, et al. Hypercapnia inhibits intra-retinal angiogenesis via an NO dependent pathway: Implications in Retinopathy of Prematurity. *Pediatr Res* 2003; 53: 423A.
41. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 130-4.
42. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, et al. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003; 23: 186-194.
43. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, et al. Hyperglycemia in extremely low birth infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol* 2006; 26: 737-741.
53. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-1134.
54. ICROP Committee of Late Stages ROP. An International classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 906-912.
55. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-999.
56. Kiely AE, Wallace DK, Freedman SF, Zhao Z. Computer-assisted measurement of retinal vascular width and tortuosity in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128: 847-52.
57. Chiang MF, Gelman R, Martinez-Perez ME, et al. Image analysis for retinopathy of prematurity diagnosis. *J AAPOS* 2009; 13: 4
58. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

59. Real Academia Española [RAE]. (2016). Definición. Edición Tricentenario. *Rae.es*.
60. Alda E, Lomuto CC, Benítez AM, Bouzas L, Brussa M, Cattaino A, et al. Results of the National Program for the Prevention of Blindness in Childhood by Retinopathy of Prematurity in Argentina (2004-2016). *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):386-393.
61. Zamorano Jiménez CA, Salgado Valladares M, Velasquez Valassi B. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148:19-25
62. Flores Nava G, Barrera Vázquez CN, Fuente Torres MA, Torres Narváez P. Retinopatía del prematuro. Determinación de algunos factores de riesgo. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2009; 66(5): 425-430.
63. Galina LA, Sanchez C, Mansilla MA. Retinopatía del prematuro. *Oftalmología Clínica y Experimental*. 2018; 11(3): 69-80
64. Cauich-Aragón L.M., De la Fuente-Torres M.A., Sánchez-Buenfil E., Farias-Cid R. Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México. Período 2005 a 2014. *Perinatol Reprod Hum*. 2017;31(1):21-27
65. Cakir B, Liegl R, Hellgren G, Lundgren P, Sun Y, Klevebro S., et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight*. 2018; 43(19):994-948.
66. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hård AL, Niklasson EA, Wald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics*. 2006;117(6):1930-8

67. Tae-im Kim, Joonhong Sohn, Soo-young Pi, Young Hee Yoon. Postnatal Risk Factors of Retinopathy of Prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(2):130-4.
68. Figueras-Aloy, J., Álvarez-Domínguez, E., Morales-Ballus, M., Salvia-Roiges, M. D., & Moretones-Suñol. Administración precoz de eritropoyetina en el prematuro extremo, ¿factor de riesgo de la retinopatía del prematuro? *Anales de Pediatría*, 73(6), 327
69. Zuluaga LM, MD;1 Salazar GI, MD;2 Monsalve P, MD;2 Castaño CF, MD;2 Hernández JC, MD;1 Donado JH, MD, MSc3. Papel de la lactancia materna en la reducción de la retinopatía de la prematuridad: estudio de casos y controles *Rev. Soc. Colomb. Oftalmol.* Vol. 51 (2): 131 - 138
70. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001
71. Yim CL, Tam M, Chan HL, Tang SM, Au SCL, Yip WWK, et al. Association of antenatal steroid and risk of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(10):1336-1341.
72. Fuente TMA. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Rev Mex Pediatr.* 2005; 72: 221-5.

ANEXO 1: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO ANTES DE LOS 10 DÍAS DE VIDA EN PACIENTES PREMATUROS AUMENTA LA FRECUENCIA DE RETINOPATÍA SEVERA DEL PREMATURO.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de expedientes clínicos de pacientes en quienes se implementaron estrategias con fines asistenciales, en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y ya que hacer acudir a los padres de los participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos al Comité de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que este estudio se lleve a cabo prescindiendo del consentimiento informado.

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA		
LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO ANTES DE LOS 10 DÍAS DE VIDA EN PACIENTES PREMATUROS AUMENTA LA FRECUENCIA DE RETINOPATÍA SEVERA DEL PREMATURO.		
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS		
Se transfundió concentrado eritrocitario antes de 10 días	Si () No ()	
ROP con tratamiento laser o angiogénico	Si () No ()	
Sexo:	0= indiferenciado 1= Masculino 2= Femenino	Edad gestacional: _____ Semanas
Muy bajo peso al nacer	0= NO () 1= SI ()	Días de necesidad de ventilador _____ Días
Días de necesidad de oxígeno	_____ Días	Esteroides postnatal 0= NO () 1= SI ()
Sepsis neonatal	0= NO () 1= SI ()	Sepsis por cándida 0= NO () 1= SI ()
Hipercapnia	0= NO () 1= SI ()	Hiperglicemia 0= NO () 1= SI ()
Sepsis neonatal	0= NO () 1= SI ()	Sepsis por cándida 0= NO () 1= SI ()
Apnea	0= NO () 1= SI ()	Trombocitopenia 0= NO () 1= SI ()
Alimentación leche humana	0= NO () 1= SI ()	Persistencia Conducto arterioso 0= NO () 1= SI ()
Días de uso de ventilador	_____ Días	Nacimiento múltiple 0: NO () 1: SI ()
Anemia	0= NO () 1= SI ()	
Enfermedad plus	0 = Ausente 1 = Presente	ESTADIO DE ROP 0= No 1= Grado I 2= Grado II 3= Grado III

DRA. PATRICIA GUILLÉN CALZADA