

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA



Título de Tesis

Asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del
prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Para obtener el Diploma de
SUBESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

Presenta

Yaramí Ayelén Mendoza Gómez

Residente de Neonatología

Director de tesis

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Doctor en Ciencias

Asesor Clínico

Dr. Jaime Dieguez Vega

Oftalmólogo retinólogo

Guadalajara, Jalisco 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACION DE AUTORES:

Dra. Yaramí Ayelén Mendoza Gómez. Domicilio Belisario Domínguez 735 col independencia Guadalajara Jal. Tel 2224610514, Matricula 98388357, correo: iara_e@hotmail.com

Dr. Barrera de León Juan Carlos. Doctor en ciencias Médicas, Domicilio Belisario Domínguez 735 col independencia Guadalajara Jal Tel 3336683000, ext 32694 Matricula 20137039. Correo: jcbarrer@hotmail.com.

Dr. Jaime Dieguez Vega, Oftalmólogo retinólogo. Investigador asociado, Domicilio Belisario Domínguez 735 col independencia Guadalajara Jal Tel 3336683000 ext 32694, Matricula , correo:

Listado de Abreviaturas

AP-ROP _____ Retinopatía del prematuro agresiva posterior.

DE _____ Desviación estándar

EPM _____ Edad posmenstrual

ETROP _____ Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

IGF-1 _____ Factor de crecimiento similar a insulina 1

RN _____ Recién Nacido

ROP _____ Retinopatía de la prematuridad

RPBI _____ Residuos peligrosos biológico-infecciosos

SDG _____ semanas de gestación

TGF- β _____ Factor de crecimiento transformante Beta

VEGF _____ Factor de crecimiento endotelial vascular

INDICE

	PAGINA
Identificación de los autores	1
Listado de Abreviaturas	2
Resumen estructurado	4
I. TITULO	10
II. MARCO TEÓRICO	10
Epidemiología y definición de la retinopatía del prematuro	10
Fisiopatogenia de la ROP	11
Clasificación de la ROP	12
Tratamiento en la ROP	14
Plaquetas y su relación con ROP	15
Antecedentes	16
Planteamiento del problema	18
Pregunta de Investigación	18
Justificación	19
Objetivos	20
Hipótesis (hipótesis alterna e hipótesis nula)	20
III. MATERIAL Y MÉTODOS	21
Diseño	21
Universo de estudio	21
Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	21
Criterios de eliminación	21
Operacionalización de las variables	22
Análisis estadístico	24
Calculo del tamaño de la muestra	24
Desarrollo del estudio	25
Consideraciones éticas	27
IV. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	29
Recursos materiales	29
Recursos humanos	29
Cronograma de Actividades	30
Referencias bibliográficas	31
V. ANEXOS	32

RESUMEN

TITULO

Asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

ANTECEDENTES:

La Retinopatía del prematuro es una enfermedad retiniana y del vítreo vasoproliferativa y multifactorial en la que existe una interrupción de la vasculogénesis normal, y formación de neovasos, los cuales proliferan de manera desordenada provocando neovascularización, hemorragia vítrea y modificación de la matriz vítrea con aumento de fibroblastos, los cuales se contraen y provocan desprendimiento de retina. Es la causa principal de ceguera prevenible en más del 80% de los casos de recién nacidos pretérmino a nivel mundial. En México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos <32 SDG tiene una amplia variación de acuerdo a las diferentes instituciones y va de 10.6 a 45.8%. Las plaquetas preservan y suministran mediadores proangiogénicos como VEGF y poseen un papel crítico en la regulación de la angiogénesis. Por lo tanto, la plaquetopenia puede ser un importante factor de riesgo para ROP.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel?

JUSTIFICACIÓN

En el hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente se atiende a gran cantidad de pacientes con prematurez y retinopatía del prematuro lo cual permite la aplicación de estudios de investigación que detecten factores de riesgo en la evolución de la enfermedad en virtud de establecer medidas de prevención para dicha patología. La importancia de investigar los niveles de plaquetas en estos pacientes es identificar su deficiencia y su posible relación con la presencia y progresión de la enfermedad y así abrir la puerta a otras líneas de investigación relacionadas a la prevención y al tratamiento oportuno en pacientes prematuros con factores de riesgo para ROP.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Definir las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con ROP de acuerdo a la severidad de la enfermedad.
- Analizar la asociación de la progresión de la enfermedad con la presencia de plaquetopenia en prematuros de acuerdo a la severidad de la enfermedad.

HIPÓTESIS ALTERNA

- Existe asociación de la plaquetopenia con los estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

HIPÓTESIS NULA

- No existe una asociación de plaquetopenia con los estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Casos y controles anidados en una cohorte.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Neonatos pretérmino menores de 34 SDG con retinopatía del prematuro diagnosticada por medico oftalmólogo retinólogo que acudan a la consulta de oftalmología y los hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO en el periodo de enero a junio del 2019.

CRITERIOS DE INCLUSION PARA CASOS

- Prematurez menor de 34 SDG evaluada por Ballard o menos de 1750gr al nacimiento, diagnóstico de ROP realizado por retinólogo, hospitalización en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del hospital de pediatría, pacientes atendidos en la consulta de oftalmología del hospital, firma de consentimiento bajo información de los padres o tutores para participar en el estudio, determinaciones laboratoriales de niveles de plaquetas al momento del diagnóstico y en los momentos de evaluación del seguimiento de la enfermedad. Con plaquetopenia (considerada como cuantificación de menos de 150 000 plaquetas por mm³.)

CRITERIOS DE INCLUSION PARA CONTROLES

- Prematurez menor de 34 SDG evaluada por Ballard o menos de 1750gr al nacimiento, diagnóstico de ROP realizado por retinólogo, hospitalización en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del hospital de pediatría, pacientes atendidos en la consulta de oftalmología del hospital, firma de consentimiento bajo información de los padres o tutores para participar en el estudio, determinaciones normales de niveles de plaquetas al momento del diagnóstico y en los momentos de evaluación del seguimiento de la enfermedad.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Pacientes con comorbilidades graves las cuales se definen como padecimientos que suponen riesgo de muerte inminente como choque séptico, choque refractario a aminas, coagulación intravascular diseminada, falla orgánica múltiple. Negación para otorgar el consentimiento informado otorgado por el padre o tutor.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Deseo del padre o tutor de retiro del paciente del estudio, fallecimiento del paciente sin contar con determinaciones de plaquetas en el seguimiento de la enfermedad. Apoyo transfusional con plaquetas una semana previa a la toma de muestra para determinación de plaquetas.

Calculo del Tamaño de la Muestra.

- $(Z\alpha)^2 (p) (q)$

$$\delta^2$$

- $(1.96)^2 (0.31) (0.69)$

$$(0.1)^2$$

N = 82 pacientes.

VARIABLES

DEPENDIENTE

Retinopatía del prematuro

INDEPENDIENTES

Plaquetopenia, edad gestacional corregida, peso al nacimiento, peso actual, ventilación mecánica, hemorragia intraventricular, uso de oxígeno, transfusión de concentrado eritrocitario.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de datos cualitativos se utilizarán frecuencias y porcentajes. Para análisis de datos cuantitativos se utilizará medias y desviación estándar en caso de curva simétrica y medianas y rangos en caso de curva no simétrica. Para análisis inferencial de variables cualitativas se utilizará chi cuadrada. Para análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizará t de Student en caso de curva simétrica y U de Mann Whitney en caso de curva no simétrica. Para análisis intragrupo de nivel de plaquetas se utilizará t pareada en caso de curva simétrica o Wilcoxon en caso de curva no simétrica. Las características de la curva de distribución se determinarán con la prueba de Kolmogorov Smirnov o bien la de Shapiro-Wilk. Se considerará significancia estadística un valor de $p < 0.05$. Se realizará una base de datos en Excel y posteriormente realizar análisis de datos en el programa estadístico SPSS versión 23.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con respecto al artículo 14 del título segundo, se dará seguimiento a lo establecido, realizándose bajo el consentimiento informado del padre o tutor por escrito. Será realizado por profesionales de la salud con experiencia para cuidar la integridad del ser humano (pediatras, neonatólogos y oftalmólogo) y bajo la responsabilidad de la institución Centro Medico Nacional de Occidente hospital de pediatría, el cual cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios que garantizan la seguridad del sujeto. El proyecto será sometido para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302 respetando los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

- Fueron incluidos los pacientes que ingresaron a terapia intensiva neonatal o que acudieron a consulta externa de oftalmología, derivados de otras unidades hospitalarias para su revisión oftalmológica. El primer examen se realizó cuando el bebé tenía entre 31 y 33 semanas de gestación postmenstrual o de 4 a 6 semanas de edad, lo que ocurriera primero. Las evaluaciones subsecuentes se realizaron cada dos o tres semanas.
- Se captaron paciente con diagnóstico de algún grado de retinopatía del prematuro realizándose la primera determinación plaquetaria al momento del diagnóstico inicial y la segunda determinación plaquetaria al ser diagnosticado con algún estadio de ROP con indicación de tratamiento.
- Se consideró enfermedad con indicación de tratamiento a las siguientes: Zona I con cualquier plus; zona I, estadio III, plus y Zona II, Estadio II-III, con plus.
- Previa firma de consentimiento informado se extrajo 1 ml de sangre para cuantificación de plaquetas. Se consideró plaquetopenia a la cuantificación de menos de 150 000 por mm³.
- Se capturó hoja de datos del paciente, mediante interrogatorio indirecto al padre o madre o a través de datos extraídos del resumen de envió del Hospital de procedencia.

- Se realizó un listado de las comorbilidades presentes en el paciente en el momento de la primera evaluación y en evaluaciones subsecuentes.
- Se recolectó toda la información en una base de datos de Excel para posteriormente descargarlos al sistema estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).
- Se realizó la discusión de los resultados con base a lo descrito y sustentado en la literatura.

RECURSOS MATERIALES

- Para revisión oftalmológica: Oftalmoscopio indirecto, tropicamida al 1%, blefaróstato, indentador, lupa de 20 dioptrías. Para toma de muestras: torundas, tubos estériles de EDTA color lila, torniquete elástico, aguja de colección de sangre estéril y desechable. Papelería: Computadora, impresora, cartuchos de tinta, libros, revistas, copias.

RECURSOS HUMANOS

- Dra. Yaramí Ayelén Mendoza Gómez, residente de neonatología. Investigador principal. Dr. Barrera de León Juan Carlos. Doctor en ciencias Médicas. Asesor metodológico. Dr. Jaime Dieguez Vega, Oftalmólogo retinólogo. Asesor Clínico.

INFRAESTRUCTURA

En el hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente es un hospital de referencia en donde se atiende a gran cantidad de pacientes con prematurez y retinopatía del prematuro. Cuenta con un oftalmólogo especialista en retina que realiza el diagnóstico de retinopatía del prematuro. El hospital además cuenta con los recursos terapéuticos para cada estadio de retinopatía, se realiza tratamiento intraocular y/ o aplicación de láser según se requiera.

En el hospital de pediatría hay un laboratorio de urgencias, el cual tendrá a cargo el análisis y procesamiento de las muestras extraídas a los pacientes prematuros con los distintos grados de retinopatía los 365 días del año y con resultados que se podrán obtener en la primera hora tras el envío de la muestra.

EXPERIENCIA DE GRUPO

El hospital de Pediatría de CMNO cuenta con equipo profesional calificado (oftalmólogos, neonatólogos, pediatras) para la evaluación integral del recién nacido y para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del neonato prematuro y con retinopatía de la prematuridad. Se cuenta con una unidad de cuidados intensivos neonatales con médicos neonatólogos y enfermeras pediatras que ofrecen cuidado posoperatorio a los pacientes que lo requieren. Así también se cuenta en la unidad Hospitalaria con laboratorio clínico con personal y maquinaria especializada para la toma y procesamiento de muestras sanguíneas, con resultados confiables y rápidos de determinación y recuento plaquetario.

En el hospital de pediatría de CMNO se llevan a cabo múltiples estudios de investigación en el ámbito de la neonatología, con guía y asesoramiento por subespecialistas y maestros en ciencias; en particular el asesor metodológico cuenta con maestría y doctorado en investigación con amplia experiencia en el asesoramiento de protocolos de investigación.

I. TITULO

Asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

II. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La Retinopatía del prematuro es una enfermedad retiniana y del vítreo vasoproliferativa y multifactorial en la que existe una interrupción de la vasculogénesis normal, y formación de neovasos, los cuales proliferan de manera desordenada provocando neovascularización, hemorragia vítrea y modificación de la matriz vítrea con aumento de fibroblastos, los cuales se contraen y provocan desprendimiento de retina.

EPIDEMIOLOGÍA

La retinopatía del prematuro es la causa principal de ceguera prevenible en más del 80% de los casos de recién nacidos pretérmino a nivel mundial. De los 50,000 niños ciegos a nivel mundial por ROP, 24,000 están en Latinoamérica. En México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos <32 SDG tiene una amplia variación de acuerdo a las diferentes instituciones y va de 10.6 a 45.8%. **(1)**. Se estima que el 60% de los que acuden a escuelas para ciegos padecieron ROP y se considera que es la causa del 25% de la ceguera infantil.²

La enfermedad fue descrita como fibroplasia retrolental por Theodore Lasatar Terry en 1942. En 1951 Campbell la asocio a la oxigenoterapia como factor de riesgo desencadenante de este problema. El desconocimiento de esta enfermedad llevo a que se realizarán estudios multicéntricos, cuyos resultados motivaron la supresión de la oxigenoterapia en los cuneros, observándose secuelas sistémicas de tipo neurológico y en ocasiones la muerte de los recién nacidos. Con los avances en la neonatología ha incrementado la supervivencia de los prematuros de 1,250 gr o menos, hoy en día, un recién nacido pre término de 25-26 SDG y de 750 gr tiene un 50% de probabilidad de supervivencia, siendo este grupo de pacientes los que tienen mayor riesgo de desarrollo de retinopatía del prematuro. Debido a esta situación existe un incremento de la población en riesgo de sufrir ROP, que en la mayoría de los casos se resuelve

espontáneamente, sin embargo, existen algunos que progresan evolucionando a ceguera total o una pérdida sensible de la visión.

Se han identificado numerosos factores implicados en el desarrollo de la retinopatía del prematuro, como bajo peso al nacimiento (menor de 1,500 gr), prematurez y la exposición a elevados niveles de oxígeno.

Otros factores descritos son transfusiones sanguíneas, administración de xantinas, uso de aminos, albumina, bicarbonato y acidosis, sepsis, nutrición parenteral, exanguinotransfusión, esteroides postnatales, sepsis por *Candida*, uso de eritropoyetina, episodios de hipoxemia, hipercapnia o hipocapnia y luz brillante en las unidades de atención al recién nacido.³

FISIOPATOGENIA

El principal proceso basado en la patogénesis de la ROP en recién nacidos prematuros es la vascularización incompleta de la retina. Alrededor de la semana 16 de gestación, la vasculogénesis de la retina comienza a desarrollarse radialmente desde el nervio óptico hacia la ora serrata y generalmente termina antes del nacimiento a término. La maduración de los vasos retinianos se completa a las 36 semanas en la ora serrata nasal y de las 39 semanas a 41 semanas de gestación en la temporal. Cuanto más prematuro sea el recién nacido, más área avascular tendrá. Dentro de este proceso se encuentra implicado el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual está involucrado en el desarrollo de los vasos y el crecimiento y la supervivencia de las células endoteliales. Una PaO₂ de más de 80 mmHg altera la vascularización normal de la retina y deteriora los vasos retinianos formados. Al nacer, la exposición del recién nacido al 21 por ciento de oxígeno en el ambiente y la provisión de oxígeno suplementario suprime la producción de VEGF.

Posteriormente, tiene lugar la detención del crecimiento periférico normal del vaso y la regresión de los vasos existentes. A medida que el neonato crece y la retina madura, sin un número suficiente de vasos sanguíneos para un suministro suficiente de sangre, la retina se volverá hipóxica, lo que llevará a una expresión aumentada de VEGF. Simultáneamente, a medida que los sistemas de órganos del bebé continúan madurando, los niveles de IGf-1 aumentan, lo que permite

que los altos niveles existentes de VEGF desencadenen la vascularización y proliferación de la retina periférica. ⁴

CLASIFICACIÓN

La primera clasificación de retinopatía de la prematuridad fue realizada en 1984 por un consenso de expertos a nivel mundial y revisada en el 2005. Los elementos que integran la clasificación son la localización de las lesiones en la retina lo cual se divide en zonas, la severidad de las lesiones denominado estadios; la extensión de la vascularización anormal en la periferia de la retina y la presencia o no de enfermedad plus.

La localización describe la extensión de la vasculatura anormal dividiendo la retina en tres zonas o círculos concéntricos desde la papila a la periferia ⁵. Los estadios de ROP se escalan del 1 al 5. El estadio I se caracteriza por una delgada línea de demarcación entre la retina vascularizada y no vascularizada, el estadio 2 por una cresta, la etapa 3 por la proliferación fibrovascular extraretinal, la etapa 4 por desprendimiento de retina parcial y la etapa 5 por el desprendimiento total de retina. Se le llama enfermedad plus a la presencia de dilatación y tortuosidad de vasos del polo posterior y es un signo ominoso de progresión de la enfermedad. Enfermedad pre-plus a la presencia de vasos dilatados y tortuosos pero no tan severamente como para considerarse enfermedad plus.

Los investigadores del estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) reclasificaron la retinopatía del prematuro en tipo 2 (seguimiento) y tipo 1 (requiere tratamiento) ⁶. El tipo 1 ahora incluye a la retinopatía del prematuro agresiva posterior (AP-ROP), la cual se presenta con mayor frecuencia en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento y se caracteriza por una dilatación y tortuosidad marcada de los vasos en el polo posterior, la dificultad para identificar el estadio de ROP y la ocurrencia típica en zonas 1 y 2.

En cuanto a su evolución natural el curso de la enfermedad está más correlacionado con la edad posmenstrual (EPM) que la edad postnatal. La retinopatía del prematuro generalmente comienza a las 34 semanas de gestación corregidas, aunque se puede ver desde las primeras 30 a 32 semanas. La ROP avanza de forma irregular hasta la EPM de 40 a 45 semanas, pero se resuelve espontáneamente en la mayoría de los bebés.

DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO

En México, la Secretaría de Salud y el Grupo ROP México; sugieren tamizaje a todos los recién nacidos pretérmino de ≤ 34 semanas de edad gestacional y/o < 1750 gr de peso al nacimiento. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino > 34 SDG y con peso al nacimiento ≥ 1750 gr que hayan recibido oxígeno suplementario. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados. Las evaluaciones posteriores se realizan cada 1 a 3 semanas según como hayan crecido los vasos de la retina fuera de la ora serrata (en la retina periférica) ⁷.

Si la presencia de ROP ha sido identificada, las evaluaciones se realizan con más frecuencia, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y la velocidad de progresión. La declaración conjunta AAP / AAO / AAPO / AACO sugiere exámenes de seguimiento según lo siguiente:

El seguimiento dentro de una semana se recomienda para los bebés con cualquiera de los siguientes hallazgos:

- Vascularización inmadura en la zona I, sin ROP
- Retina inmadura que se extiende hacia la zona posterior II, cerca del límite de la zona I.
- Estadio 1 o 2 ROP en la zona I.
- Estadio 3 ROP en la zona II.
- Sospecha de ROP agresiva posterior.

Se recomienda un seguimiento dentro de una a dos semanas para los bebés con cualquiera de los siguientes:

- Vascularización inmadura en la zona posterior II
- Etapa 2 ROP en la zona II
- ROP regresivo en la zona I

Se recomienda un seguimiento dentro de dos semanas para bebés con cualquiera de los siguientes:

- Etapa 1 ROP en la zona II
- Vascularización inmadura en la zona II, sin ROP
- ROP regresivo en la zona II

Se recomienda un seguimiento dentro de dos a tres semanas para bebés con cualquiera de los siguientes:

- Etapa 1 o 2 ROP en la zona III
- ROP regresivo en la zona III.

TRATAMIENTO

El tratamiento es iniciado cuando el recién nacido desarrolla ROP tipo I o también llamado ROP de alto riesgo umbral y se define por los siguientes criterios;

- Cualquier estadio con plus en la zona I
- Estadio 3 sin plus en zona I
- Estadio 2 o 3 con plus en zona II.

El tratamiento consiste en terapia ablativa ya sea con fotocoagulación o inyección intravítrea de anti factor de crecimiento endotelial (bevacizumab, ranibizumab). El tratamiento debe instaurarse en las primeras 48 a 72h del diagnóstico ⁸.

Cuando la retinopatía progresa a desprendimiento parcial o total de la retina (estadio IV y V) se trata con cerclaje escleral o vitrectomía. Con el cerclaje escleral, se coloca una banda de silicona alrededor del ojo y se aprieta para que se una la pared del ojo a la retina permitiendo su absorción. La vitrectomía implica la extirpación quirúrgica del vítreo y la extirpación del tejido fibroso que ejerce tracción sobre la retina, permitiendo su reabsorción.

Seguimiento posterior al tratamiento:

- Semanalmente después del tratamiento laser hasta confirmar que hay regresión de la ROP

El retratamiento debe ser considerado si después de 2 semanas del tratamiento laser inicial el ROP no regresa. La inyección de IVB puede ser la opción si se realizó adecuadamente el láser y no se omitió del tratamiento laser la retina vascular.

PLAQUETAS Y SU RELACION CON RETINOPATIA DEL PREMATURO

Las plaquetas preservan y suministran mediadores proangiogénicos como VEGF y poseen un papel crítico en la regulación de la angiogénesis. Por lo tanto, la trombocitopenia puede ser un importante factor de riesgo para ROP. Existen solo unos pocos estudios retrospectivos que investigan la trombocitopenia como un factor de riesgo para la ROP.

La trombocitopenia es un problema relativamente común en el área neonatal que puede variar en incidencia del 18% al 35%. Esta alta incidencia no siempre va paralela a la incidencia de ROP en unidades neonatales en países desarrollados⁹, en donde se ha mostrado una reducción de la incidencia de ROP tras la mejora de las normas neonatales. Sin embargo, en los países en desarrollo, los bebés relativamente con mejor peso al nacimiento que son más maduros tienden a desarrollar ROP, incluyendo su forma agresiva, en comparación con sus contrapartes en naciones desarrolladas.¹⁰

Recientemente, se ha identificado que las plaquetas tienen funciones de eliminación de proteínas reguladoras angiogénicas clave (tanto pro como antiangiogénicas). La vasculogénesis anormal y / o la angiogénesis que subyace a la fisiopatología de la ROP grave se presta a la verosimilitud biológica de la correlación del papel de las plaquetas en esta enfermedad. Las proteínas reguladoras de la angiogénesis están segregadas entre dos conjuntos de gránulos alfa en plaquetas: reguladores positivos de la angiogénesis en un conjunto y reguladores negativos en el otro. Además, las plaquetas actúan como vehículos de los factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular A, trombospondina, citoquinas y quimiocinas, como el factor 1 derivado del estroma. Se ha encontrado que los gránulos de plaquetas alfa contienen VEGF, IGF-1, proteína de unión a IGF 3 (la proteína de unión a suero primaria para IGF-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros mitógenos, así como factor de plaquetas 4, un inhibidor de angiogénesis. Se han

estudiado los mecanismos a través de los cuales las plaquetas endocitan, empaquetan, expresan y liberan dichos factores y, por lo tanto, influyen en el desarrollo vascular. La principal teoría generada subyace en la existencia de un mecanismo que conecta a trombocitopenia con el desarrollo de ROP en sus formas severas, y éste implica el suministro de IGF-1 por las plaquetas. Esto se basa en los siguientes hallazgos: 1) la trombocitopenia en las primeras semanas de vida, durante un período de crecimiento vascular deficiente en la patogénesis de la ROP, se asocia con una enfermedad posterior de tipo 1; 2) bajo nivel sérico de IGF-1 durante este período se asocia con el posterior desarrollo de ROP grave; y 3) IGF-1 es necesario para el crecimiento de vasos inducido por VEGF.^{11.}

Es posible que los bebés prematuros que desarrollan ROP en el contexto de un bajo recuento de plaquetas carecen de la función de administrar el nivel óptimo o de eliminar de manera incompleta el exceso de factor de crecimiento endotelial vascular-A producido por la retina isquémica periférica.

ANTECEDENTES

Recientemente se ha estudiado el papel de la trombocitopenia y su relación con ROP en algunos trabajos de investigación. En el 2010, Vinekar y colaboradores describen un caso en un recién nacido femenino pretérmino de 28 semanas de gestación, de raza asiática con retinopatía agresiva posterior (APROP), con bajo nivel de plaquetas (trombocitopenia), que mostró resolución espontánea (sin tratamiento con láser) después de múltiples transfusiones de plaquetas. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo de serie de casos, en el que estudiaron la posible relación entre la ROP agresiva posterior y la presencia de plaquetopenia. Hallaron que un recuento de plaquetas menor de 100.000mm^3 previo a tratamiento con fotocoagulación con láser en 10 casos de ROP agresiva posterior en comparación con 21 controles asociados con una enfermedad ROP grave^{10.}

En el 2018 Jensen y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles pareado 1: 1 para determinar la asociación entre trombocitopenia y ROP tipo I. Se estudiaron 100 pacientes que recibieron terapia con fotocoagulación con láser y 100 pacientes controles sin retinopatía entre el año

2005 a 2009. Las proporciones de niños con trombocitopenia (definida como un nivel de plaquetas séricas <150000) entre los casos versus los controles se compararon semanalmente desde el nacimiento hasta el momento de la aplicación de láser durante períodos de tiempo que determinaron como temprano, medio y tardío. Las principales medidas de resultado fueron los odds-ratios para la asociación entre trombocitopenia y ROP tipo 1, a partir de modelos de regresión logística multivariante ajustados por edad gestacional, peso al nacimiento, sepsis comprobada por cultivo y enterocolitis necrosante. La trombocitopenia se asoció significativamente con ROP grave durante las semanas de edad posmenstrual 24-28 (OR ajustada, 4,7; IC del 95%, 2,0-11,1; $P = 0,001$), descubrieron que la presencia de trombocitopenia inmediatamente previa a LPC estaba asociada con ROP tipo I.¹¹

Kupperman et al realizó una revisión retrospectiva de la historia clínica de 23 recién nacidos prematuros (46 ojos) tratados con fotocoagulación con láser de diodo indirecto para ROP umbral. Los bebés se dividieron en dos subconjuntos basados en conteos de plaquetas normales ($\geq 150,000$) o por debajo de lo normal ($<150,000$). Se encontró que un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes con ROP con trombocitopenia (31%) progresó a desprendimiento de retina en comparación con los niños no trombocitopénicos (13,5%) después de fotocoagulación con láser.¹²

Rastogi et al realizaron un estudio que incluyó 286 neonatos prematuros (rango, 23-28 semanas gestacionales). Ellos demostraron que una disminución del 30% en el recuento de plaquetas, independientemente de la trombocitopenia, se asocia con una mayor mortalidad y morbilidad incluyendo HIV ($P, 0.01$), ROP ($P, 0.01$) y enterocolitis necrosante ($P, 0.05$).

***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia en la retinopatía del prematuro es cada vez más alta debido al incremento en la sobrevivencia de pacientes prematuros. Se han encontrado múltiples factores de riesgo relacionados al desarrollo y progresión de esta enfermedad, siendo el rol de las plaquetas como reguladoras de angiogénesis en el transcurso de este padecimiento un factor determinante.

Hasta el momento existen muy pocos estudios a nivel internacional y ninguno a nivel nacional que intente demostrar esta relación. Es de suma importancia encontrar factores modificables de la enfermedad para trabajar en su prevención e instaurar medidas que mejoren la evolución y prevengan la ceguera infantil.

El hospital de pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente, es un centro de referencia de gran cantidad de prematuros con retinopatía, enviados para su valoración y tratamiento por lo que se podrán aplicar las pruebas correspondientes para la realización de este estudio.

*** PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel?

*** JUSTIFICACION

Magnitud del problema.

*De los más de 1,5 millones de niños que son ciegos en todo el mundo, se estima que aproximadamente 50,000 niños son ciegos debido a la retinopatía del prematuro 24,000 de estos se encuentran en Latinoamérica, siendo la causa principal de ceguera prevenible en más del 80% de los casos de recién nacidos pretérmino a nivel mundial ¹³. En México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos <32 SDG tiene una amplia variación de acuerdo a las diferentes instituciones y va de 10.6 a 45.8%.

Una reducción en la ceguera infantil inducida por ROP se basa en la implementación de medidas preventivas, como la monitorización del suministro de oxígeno y la detección temprana y tratamiento de los pacientes afectados.

En el hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente se atiende a gran cantidad de pacientes con prematurez y retinopatía del prematuro lo cual permite la aplicación de estudios de investigación que detecten factores de riesgo en la evolución de la enfermedad en virtud de establecer medidas de prevención para dicha patología.

Factibilidad

El hospital de pediatría cuenta con un oftalmólogo especialista en retina que realiza el diagnóstico de retinopatía del prematuro generalmente a los 21 días de vida, realiza también evaluaciones subsecuentes en un periodo con espacio de una a tres semanas. El hospital además cuenta con los recursos terapéuticos para cada estadio de retinopatía, se realiza tratamiento intraocular y/ o aplicación de láser según se requiera.

En el hospital de pediatría hay un laboratorio de urgencias, el cual tiene a cargo el análisis y procesamiento de las muestras extraídas a los pacientes prematuros con los distintos grados de retinopatía los 365 días del año y con resultados que se obtienen en la primera hora tras el envío de la muestra.

Trascendencia

La importancia de investigar los niveles de plaquetas en estos pacientes es identificar su deficiencia y su posible relación con la presencia y progresión de la enfermedad y así abrir la puerta a otras líneas de investigación relacionadas a la prevención y al tratamiento oportuno en pacientes prematuros con factores de riesgo para ROP.

Vulnerabilidad

El estudio por su naturaleza permite únicamente determinar la asociación de las condiciones a analizar que son la plaquetopenia y los estadios avanzados de la enfermedad, sin embargo, por la naturaleza del estudio no es posible determinar causalidad.

Debido a las condiciones propias del recién nacido puede tener diversos problemas con diversas patologías que pueden condicionar la presencia de plaquetopenia.

***OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

***OBJETIVO ESPECIFICO

- Definir las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con ROP de acuerdo a la severidad de la enfermedad.

- Analizar la asociación de la progresión de la enfermedad con la presencia de plaquetopenia en prematuros de acuerdo a la severidad de la enfermedad.
- Correlacionar los niveles de la cuantificación de las plaquetas con los estadios de la retinopatía del prematuro.
- Determinar la asociación de los niveles de plaquetas con la evolución de la enfermedad a través de mediciones repetidas en los grupos de estudio.

*** HIPOTESIS

Hipótesis alterna:

- Existe asociación de la plaquetopenia con los estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Hipótesis nula

- No existe una asociación de plaquetopenia con los estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

III. MATERIAL Y METODOS

***DISEÑO

Casos y controles anidado a una cohorte.

*** UNIVERSO DE ESTUDIO

Neonatos pretérmino menores de 34 SDG con retinopatía del prematuro diagnosticada por medico oftalmólogo retinólogo hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO en el periodo de enero a junio del 2019.

*** CRITERIOS DE INCLUSION PARA CASOS

- Prematurez menor de 34 SDG evaluada por Ballard o menos de 1750gr al nacimiento.
- Diagnóstico de ROP realizado por retinólogo.
- Hospitalización en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del hospital de pediatría.

- Firma de consentimiento bajo información de los padres o tutores para participar en el estudio.
- Determinaciones laboratoriales de niveles de plaquetas al momento del diagnóstico y en los momentos de evaluación del seguimiento de la enfermedad.
- Plaquetopenia. Se considerará plaquetopenia a la cuantificación de menos de 150 000 por mm³.

***CRITERIOS DE INCLUSION PARA CONTROLES

- Prematurez menor de 34 SDG evaluada por Ballard o menos de 1750gr al nacimiento.
- Diagnóstico de ROP realizado por retinólogo.
- Hospitalización en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del hospital de pediatría.
- Firma de consentimiento bajo información de los padres o tutores para participar en el estudio.
- Determinaciones laboratoriales de niveles de plaquetas al momento del diagnóstico y en los momentos de evaluación del seguimiento de la enfermedad.
- Plaquetas normales en sangre.

***CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes con comorbilidades graves las cuales se definen como padecimientos que suponen riesgo de muerte inminente como choque séptico, choque refractario a aminas, coagulación intravascular diseminada, falla orgánica múltiple
- Negación para otorgar el consentimiento informado otorgado por el padre o tutor.

*** CRITERIOS DE ELIMINACION

- Deseo del padre de retiro del paciente del estudio.
- Fallecimiento del paciente sin contar con determinaciones de plaquetas en el seguimiento de la enfermedad.
- Apoyo transfusional con plaquetas una semana previa a la toma de muestra para determinación de plaquetas.

*** VARIABLES

<u>Variable</u>	<u>Interrelación</u>	<u>Naturaleza</u>	<u>Indicador</u>	<u>Estadística</u>
Retinopatía del prematuro.	dependiente	Cualitativa ordinal	Estadio I,II,III,IV Zona I, II, III Plus, no plus	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Plaquetas en sangre	Independiente	Cuantitativa discreta	MM/l	Media y DE o Mediana y rango. T Student o U de Mann Whitney
Plaquetopenia	independiente	Cualitativas nominal	Si y No	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Edad gestacional al nacimiento	independiente	Cualitativa nominal	Semanas EG	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Edad gestacional corregida	Independiente	Cuantitativa continua	Semanas de edad gestacional corregias.	Media y DE o Mediana y rango. T Student o U de Mann Whitney
Peso al nacimiento	Independiente	Cualitativa Nominal	Bajo peso Peso adecuado	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Peso actual	Independiente	Cualitativa Nominal	Bajo peso Peso adecuado	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Sexo	independiente	Cualitativa nominal	Masculino y femenino	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.

Ventilación Mecánica invasiva	Independiente	Cualitativa nominal	Si y no	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Oxigeno	Independiente	Cualitativa nominal	Si y no	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Transfusión concentrado eritrocitario	Independiente	Cualitativa nominal	Si y no	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Sepsis	Independiente	Cualitativa nominal	Si y no	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Hemorragia intraventricular	Independiente	Cualitativa nominal	Si y no	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.
Enterocolitis necrosante	Independiente	Cualitativa nominal	Si y no	Frecuencia y porcentaje. Chi cuadrada.

****ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para el análisis descriptivo de datos cualitativos se utilizaron frecuencias y porcentajes.
- Para análisis de datos cuantitativos se utilizaron medias y desviación estándar en caso de curva simétrica y medianas y rangos en caso de curva no simétrica.
- Para análisis inferencial de variables cualitativas se utilizó chi cuadrada
- Para análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó t de Student en caso de curva simétrica y U de Mann Whitney en caso de curva no simétrica.
- Para análisis intragrupo de nivel de plaquetas se utilizó t pareada en caso de curva simétrica o Wilcoxon en caso de curva no simétrica.
- Las características de la curva de distribución se determinó con la prueba de Kolmogorov Smirnov o bien la de Shapiro-Wilk.

- Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$
- Se realizó una base de datos en Excel y posteriormente análisis de datos en el programa estadístico SPSS versión 23.0.

Cálculo de tamaño de muestra

- $$\frac{(Z\alpha)^2 (p) (q)}{\delta^2}$$
- $$\frac{(1.96)^2 (0.31) (0.69)}{(0.1)^2}$$

N = 82 pacientes.

*** DESARROLLO DEL ESTUDIO

- Se incluyeron los pacientes que fueron admitidos a terapia intensiva neonatal o que acudieron a consulta externa de oftalmología, derivados de otras unidades hospitalarias para su revisión oftalmológica.
- Fueron captados todos los pacientes prematuros hospitalizados en la UCIN en su primera revisión oftalmológica, la cual se realiza de manera rutinaria en el hospital de Pediatría a todos los recién nacidos prematuros con factores de riesgo por el Oftalmólogo retinólogo adscrito al Hospital. El primer examen se realiza cuando el bebé tiene entre 31 y 33 semanas de gestación postmenstrual o de 4 a 6 semanas de edad, lo que ocurra primero.
- Las evaluaciones subsecuentes se realizaron cada dos o tres semanas lo cual será determinado y evaluado por el **Dr. Jaime Dieguez Vega**, retinólogo oftalmólogo adscrito al hospital de Pediatría.
- Se captó al paciente diagnosticado con algún grado de retinopatía del prematuro realizándose la primera determinación plaquetaria al momento del diagnóstico inicial y la segunda determinación plaquetaria al ser diagnosticado con algún estadio de ROP que requiriera tratamiento.
- Se consideró enfermedad con indicación de tratamiento a las siguientes: Zona I con cualquier plus; zona I, estadio III, plus y Zona II, Estadio II-III, con plus.

- Se solicitó la firma de consentimiento informado del padre o tutor para ingresar el estudio y para la extracción de sangre para cuantificación de plaquetas.
- Se tomó muestra de 1 ml de sangre y se enviará al laboratorio clínico del hospital para determinación de plaquetas.
- Se consideró plaquetopenia a la cuantificación de menos de 150 000 por mm³.
- Se capturó hoja de datos del paciente, mediante interrogatorio indirecto al padre o madre o a través de datos extraídos del resumen de envío del Hospital de procedencia.
- Se realizó un listado de las comorbilidades presentes en el paciente en el momento de la primera evaluación y en evaluaciones subsecuentes.
- Se recolectó toda la información en una base de datos de Excel para posteriormente descargarlos al sistema estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).
- Se realizará la discusión de los resultados con base a lo descrito y sustentado en la literatura.

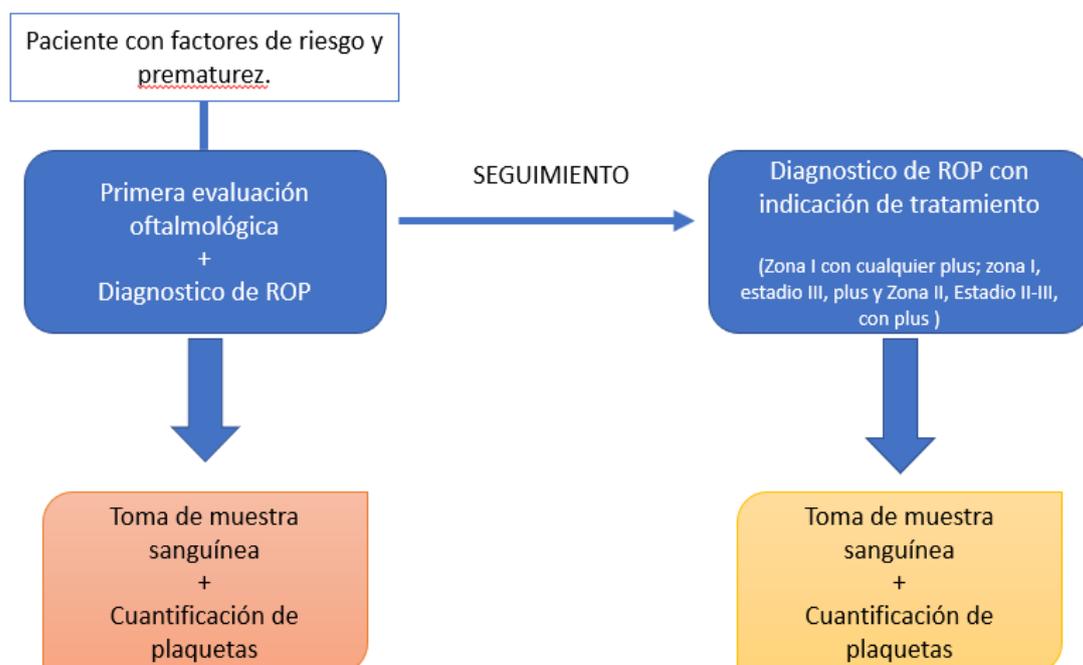
*****EVALUACION DE ROP:**

- Selección del paciente con prematurez y factores de riesgo para ROP y en seguimiento a pacientes con estadios de ROP que requieren tratamiento.
- Dilatación pupilar con tropicamida 1% en gotas oftálmicas, 2 o 3 gotas, una hora antes del examen de fondo de ojo. Administración de gotas oftálmicas de proparacaína, 30 segundos antes de la evaluación (7).
- Personal médico especializado (oftalmólogo y neonatólogo) con experiencia.
- Blefarostato pediátrico.
- Depresor escleral.
- Oftalmoscopio binocular indirecto.
- Lupa esférica
- Monitor de oximetría de pulso, frecuencia cardíaca y tensión arterial para vigilancia continua de signos vitales.
- Esquema para documentar y clasificar los hallazgos.

**DETERMINACION DE PLAQUETAS:

- Se tomó 1 ml de sangre en tubo de EDTA que se extraerá por punción o través de catéter central.
- Dentro de los primeros 30 minutos se llevó al laboratorio para su procesamiento.
- El procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio clínico, en el departamento de biometrías hemáticas del hospital.
- El equipo para las reacciones citoquímicas es en un equipo hematológico Siemens ADVIA 2120i HEM/PLQ.
- El equipo realiza la medición a través de la cubeta de lectura donde pasa un volumen constante de suspensión de células procedente de la cámara de reacción HEM y en ella se miden las señales de la difracción de la luz del ángulo bajo (2° a 3ª) y ángulo alto (de 5ª a 15ª) de cada célula. Estas señales se utilizan para análisis de plaquetas.
- Se considera valor de cohorte para definir plaquetopenia a una cuantificación menor de 150 000 por mm³ de sangre.

ESQUEMA DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO



****ASPECTOS ETICOS

- Los procedimientos realizados en esta investigación se llevaron a cabo con estricto apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
- Se dio cumplimiento al artículo 13 del título segundo, respetando en todo momento la dignidad del paciente y se protegerán sus derechos y bienestar.
- Con respecto al artículo 14 del título segundo, se dará seguimiento a lo establecido, realizándose bajo el consentimiento informado del padre o tutor por escrito. Será realizado por profesionales de la salud con experiencia para cuidar la integridad del ser humano (pediatras, neonatólogos y oftalmólogo) y bajo la responsabilidad de la institución Centro Médico Nacional de Occidente hospital de pediatría, el cual cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios que garantizan la seguridad del sujeto.
- El proyecto fué sometido para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302 respetando los principios éticos y científicos que justifican la investigación.
- De acuerdo al mismo reglamento, en su título segundo, artículo 17, se considera un estudio con riesgo mínimo ya que se trata de un estudio prospectivo que obtendrá datos a través de procedimientos comunes en este caso de la exploración oftalmológica y la toma de muestra sanguínea de menos del 2% de sangre circulante en neonatos por lo que se requiere consentimiento informado firmado por el padre o tutor del menor.
- Se dio cumplimiento a lo descrito en el artículo 21, dando explicación clara y completa a los padres sobre la importancia del estudio, los procedimientos que se llevaran a cabo y se le dará a firmar el consentimiento informado.
- El estudio se elaboró bajo los lineamientos de la Comisión Nacional de Bioética descritos en las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki.
- Al terminar de procesar las muestras se desecharon en desechos de RPBI.

RESULTADOS

Se llevo a cabo un estudio de casos y controles anidados a una cohorte en Recién Nacidos prematuros con factores de riesgo y diagnóstico de retinopatía del prematuro y plaquetopenia en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente; en un periodo comprendido entre el 01 de Enero del año 2019 al 31 de Julio del 2019.

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes prematuros con diagnóstico de retinopatía del prematuro, 28 pacientes fueron del sexo masculino (70%) y 12 del sexo femenino (30%), la mediana de la edad gestacional al nacimiento fue 28.5 semanas (25-34), en donde prevalece el rango de 25-27 semanas por un 42.5%. La mediana de la edad gestacional al momento de la primera evaluación fue 33.1 semanas (29-37), y a la segunda evaluación 36.4 semanas (31.3-41.6). La mediana de peso al nacimiento fue 1005 gramos (700-2220). *Tabla 1.*

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas del Recién Nacido con ROP

RETINOPATIA DEL PREMATURO (n=40)	
Sexo	
Masculino, n (%)	28 (70)
Femenino, n (%)	12 (30)
Edad Gestacional, sem med (rango)	28.5 (25-34)
25-27 sem, n (%)	17 (42.5)
28-30 sem, n (%)	14 (35)
31-34 sem, n (%)	9 (22.5)
Edad gestacional corregida_1, sem med (rango)	33.1 (29-37)
29-31 sem, n (%)	11 (27.5)
32-35sem, n (%)	22 (55)
>35 sem, n (%)	7 (17.5)
Edad gestacional corregida_2, sem med (rango)	36.4(31.3-41.6)
31-34 sem, n (%)	6 (15)
35-38 sem, n (%)	31 (77.5)
39-42 sem, n (%)	3 (7.5)
Peso al nacer (g), med (rango)	1005 (700-2220)
700-1200, n (%)	27 (67.5)
1201-1700, n (%)	9 (22.5)
1701- 2220, n (%)	3 (7.5)
N: numero, %: porcentaje, sem: semanas, med: mediana.	

En cuanto a las comorbilidades asociadas, encontramos que 27 pacientes (67.5%) cursaron con algún grado de hemorragia intraventricular, siguiendo en frecuencia la presencia de sepsis, que se encontró en 22 pacientes (55%). De igual manera gran número de pacientes, 35 (87.5%) se encontraba en ventilación mecánica invasiva y hasta un 95% (38 pacientes) con oxígeno suplementario.

Tabla 2.

Tabla 2. Tabla de comorbilidades.

Retinopatía del prematuro ROP N=40	
Enterocolitis Necrotizante, n (%)	11 (27.5)
Hemorragia intraventricular, n (%)	27 (67.5)
Displasia Broncopulmonar, n (%)	3 (7.5)
Sepsis, n (%)	22 (55)
Aminas, n (%)	11 (27.5)
Ventilación Mecánica Invasiva, n (%)	35 (87.5)
Transfusión, n (%)	24 (60)
Oxígeno, n (%)	38 (95)
Persistencia de conducto arterioso, n (%)	11 (27.5)
Comunicación interventricular, n (%)	2 (5)

N: número, %: porcentaje, sem: semanas, med: mediana

Los pacientes que se incluyeron en el estudio se les realizó la toma de muestra de sangre para determinación y cuantificación de plaquetas en dos momentos de la enfermedad; al otorgar diagnóstico inicial de ROP y al seguimiento, al encontrarse con diagnóstico de la enfermedad con criterios para tratamiento (Zona I con cualquier plus; zona I, estadio III, plus y Zona II, Estadio II-III, con plus). Se analizaron en 2 grupos de estudio, uno de los grupos con plaquetas normales y el otro grupo con plaquetopenia.

La distribución de sexo en el momento de la evaluación inicial es predominante para el sexo masculino, en el grupo con plaquetas normales con una relación Hombre: Mujer de 1.9:1.00, y en el grupo con plaquetopenia predomina el sexo masculino con una relación Hombre: Mujer de 4.5:1.00. En la segunda evaluación se observa en el grupo con plaquetopenia una relación similar Hombre: Mujer de 0.93:1.00. *Tabla 3.*

Tabla 3. Características clínicas y sociodemográficas distribuido por grupo de estudio al momento de la evaluación inicial del Recién Nacido con ROP

RETINOPATIA DEL PREMATURO			
(n=40)			
	Plaquetas normales N=29	Con plaquetopenia N=11	Valor p
Sexo			0.315
Masculino, n (%)	19 (65.5)	9 (81)	
Femenino, n (%)	10 (34.4)	2 (18.1)	
Edad Gestacional, sem med (rango)			0.065
25-27 sem, n (%)	11 (37)	6 (54)	
28-30 sem, n (%)	11(37)	3 (27)	
31-34 sem, n (%)	7 (24)	2 (18)	
Edad gestacional corregida_1, sem med (rango)			0.003
29-31 sem, n (%)	6 (20)	5 (45)	
32-35sem, n (%)	16 (55)	5 (45)	
>35 sem, n(%)	7 (24)	1 (9)	
Días de vida a la 1era evaluación (rango)			0.000
20-30 días, n (%)	18 (62)	7 (63)	
30-40 Días, n (%)	4 (13)	3 (27)	
40-50 días, n (%)	7 (24)	1 (9)	
Peso al nacer (g), med (rango)			
700-1200, n (%)	21 (72)	9 (81)	
1201-1700, n (%)	6 (20)	1 (9)	
1701- 2220, n (%)	2 (6)	1 (9)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje. med: mediana. g: gramos.

En ambos momentos de la evaluación la edad gestacional al nacimiento que predominó en pacientes con plaquetopenia se encuentra por debajo de las 27 SDG, encontrándose una p 0.061 para la diferencia de grupos en la segunda evaluación. Con respecto al peso al nacimiento, los pacientes en los que predomina la plaquetopenia en ambos momentos de la evaluación se encuentran por debajo de 1200 gramos, 81% en la primera evaluación y 73% en la segunda evaluación; sin embargo, no se encontró significancia estadística (p 0.633), posiblemente por el tamaño de muestra. *Tabla 4.*

Tabla 4 . Características clínicas y sociodemográficas distribuido por grupo de estudio al momento de la evaluación final del Recién Nacido con ROP

RETINOPATIA DEL PREMATURO_ 2DA EVALUACION			
(n=40)			
	Plaquetas normales N=21	Con plaquetopenia N=19	Valor p
Sexo			0.629
Masculino, n (%)	14 (66.6)	14 (73.6)	
Femenino, n (%)	7 (33.3)	15 (78.9)	
Edad Gestacional, sem med (rango)			0.061
25-27 sem, n (%)	6 (28)	11 (58)	
28-30 sem, n (%)	10 (47)	4 (21)	
31-34 sem, n (%)	5 (23)	4 (21)	
Edad gestacional corregida_1, sem med (rango)			0.00
29-31 sem, n (%)	5 (23)	6 (31)	
32-35sem, n (%)	11 (52)	9 (47)	
>35 sem, n(%)	5 (23)	4 (21)	
Días de vida a la 2da evaluación (rango)			0.003
20-30 días, n (%)	0	2 (10)	
30-40 Dias, n (%)	6 (28)	4 (21)	
➤ 40 días, n (%)	15 (71)	13 (68)	
Peso al nacer (g), med (rango)			0.633
700-1200, n (%)	14 (66)	14 (73)	
1201-1700, n (%)	7 (33)	2 (10)	
1701- 2220, n (%)	0	3 (15)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje. med: mediana, g: gramos

Todos los pacientes presentaron una comorbilidad asociada en el momento de la evaluación inicial y relacionadas a su prematurez. Se muestra hasta en un 67.5% en la evaluación basal la presencia de hemorragia intraventricular, y en 26 pacientes en la evaluación final (65%), sin encontrarse significancia estadística, con una P 1.00. Al momento del diagnostico inicial >50% de los pacientes presentaron sepsis (p 0.027) y la mayoría de ellos persistieron con ventilación mecánica asistida (p 0.039). o con aporte de oxígeno durante ambas evaluaciones (p 0.625), no encontrándose en esta última significancia estadística. *Tabla 5.*

Tabla 5. Tabla de comorbilidades en evaluación inicial y evaluación final.

Retinopatía del prematuro ROP			
N=40			
	Basal (n=40)	Final (n=40)	Valor p
Enterocolitis necrosante, n (%)	11 (27.5)	3 (7.5)	0.008
Hemorragia intraventricular, n (%)	27 (67.5)	26 (65)	1.00
Displasia broncopulmonar, n (%)	3 (7.5)	28 (65)	0.000
Sepsis, n (%)	22 (55)	11 (27.5)	0.027
Aminas, n (%)	11 (27.5)	0 (0)	-
VMA, n (%)	35 (87.5)	28 (70)	0.039
Transfusión CE, n (%)	24 (60)	28 (70)	0.388
Oxígeno, n (%)	38 (95)	36 (90)	0.625
PCA, n (%)	11 (27.5)	0 (0)	-
CIV, n (%)	2 (5)	2 (5)	1.00

n: número, %: porcentaje, VMA: ventilación mecánica asistida, PCA: persistencia de conducto arterioso, CIV: Comunicación interventricular.

Se realizó la evaluación por clasificación de la enfermedad (zona, estadio, plus) y su relación con el número de plaquetas. Durante la evaluación inicial, se encontró plaquetopenia al seguimiento final, en los pacientes con diagnóstico de ROP Zona II (n=9), con una mediana de 122,000 mm³ (p 0.767); observándose también en los pacientes con ROP con Plus leve (n=3) resultando una mediana de 105,000 (p 0.375) no encontrándose significancia estadística en ambos.

Tabla 6. Determinación de plaquetas por zona y estadio de enfermedad en la evaluación inicial.

Retinopatía del prematuro ROP (diagnóstico inicial)			
N=40			
	Plaquetas mm³ Basal (n=40)	Plaquetas mm³ Final (n=40)	Valor p
Zona I, med (rango) (n=31)	210,000 (9,800- 749,000)	179,000 (23,000- 648,000)	0.845
Zona II, med (rango) (n=9)	244,000 (44,000- 541,000)	122,000 (83,000- 593,000)	0.767
Zona III, med (rango) (n=0)	-	-	-
Estadio I, med (rango) (n=40)	216,000 (9,800- 749,000)	176,000 (23,000- 648,000)	0.936
Estadio II, (n=0)	-	-	-
Estadio III, (n=0)	-	-	-
No plus, med (rango) (n=36)	189,500 (9,800- 749,000)	197,500 (23,000- 648,000)	0.375
Plus leve, med (rango) (n= 3)	270,000 (244,000- 352,000)	105,000 (89,000- 301,000)	0.109
Plus moderado, med (rango) (n=1)	302,000 (no rango)	56,000	-
Plus Severo, med (rango) (n=0)	-	-	-

Med: mediana, n: numero, rango.

De manera consiguiente, se describe dentro de los hallazgos en la evaluación final, en el estadio III (n=10), descenso de plaquetas demostrado con una mediana de 125,500 (p 0.575), siendo ésta no significativo en comparación con las dos evaluaciones. Se observa también en los pacientes con diagnóstico de ROP con plus severo (n=8), una mediana de plaquetas de 118,500. (p 0.484).
Tabla 7.

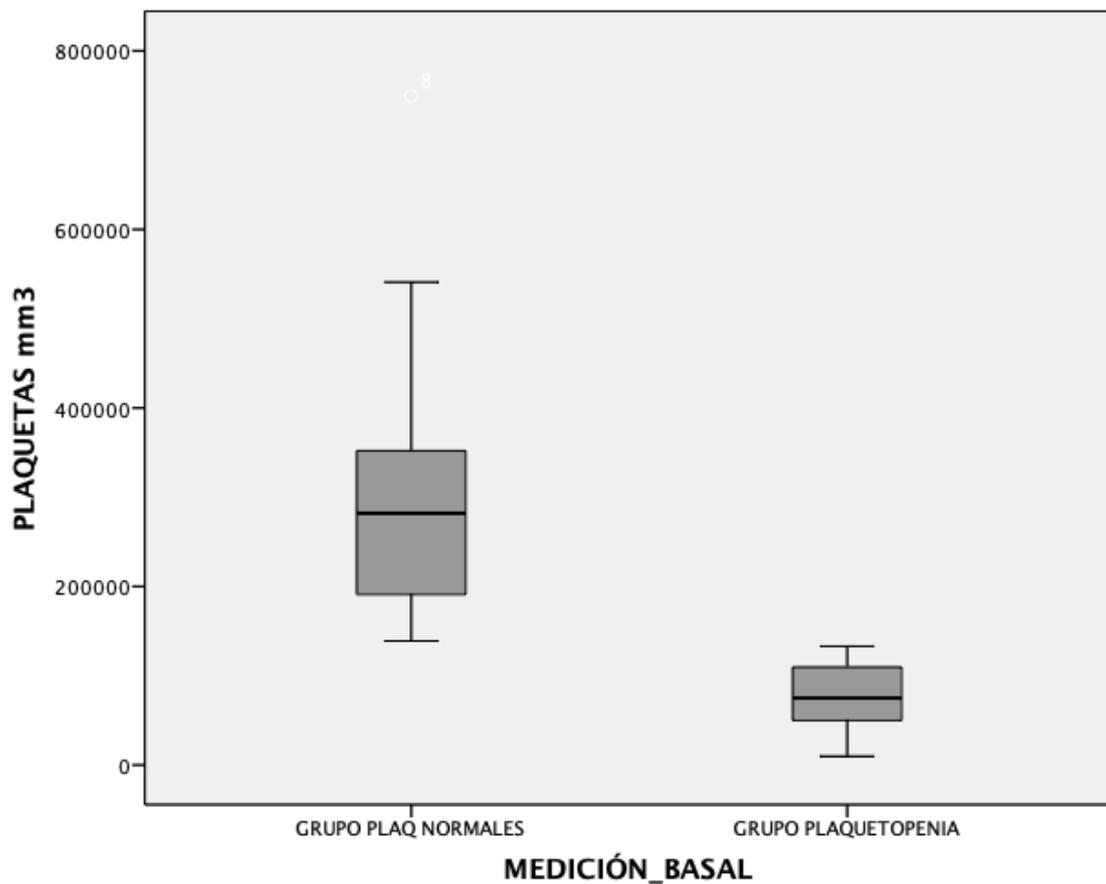
Tabla 7. Tabla de determinación de plaquetas por zona y estadio de enfermedad en la evaluación final.

Retinopatía del prematuro ROP			
N=40			
	Plaquetas mm3 Basal (n=40)	Plaquetas mm3 Final (n=40)	Valor p
Zona I, med (rango) (n=11)	188,000 (9,800-395,000)	216,000 (33,000-528,000)	0.213
Zona II, med (rango) (n=29)	244,000 (44,000-749,000)	149,000 (23,000-648,000)	0.567
Zona III, med (rango) (n=0)	-	-	-
Estadio I, med (rango) (n=11)	233,000 (44,000-517,000)	174,000 (32,000-529,000)	0.567
Estadio II, med (rango) (n=19)	188,000 (9,800-749,000)	256,000 (23,000-648,000)	0.520
Estadio III, med (rango) (n=10)	287,500 (45,000-367,000)	125,500 (56,000-551,000)	0.575
No plus, med (rango) (n=0)	-	-	-
Plus leve, med (rango) (n=8)	257,500 (130,000-541,000)	313,500 (32,000-593,000)	0.484
Plus moderado, med (rango) (n=24)	181,500 (9,800-749,000)	161,500 (23,000-648,000)	0.909
Plus Severo, med (rango) (n=8)	268,500 (45,000-367,000)	118,500 (56,000-551,000)	0.484

Med: mediana, n: numero, rango

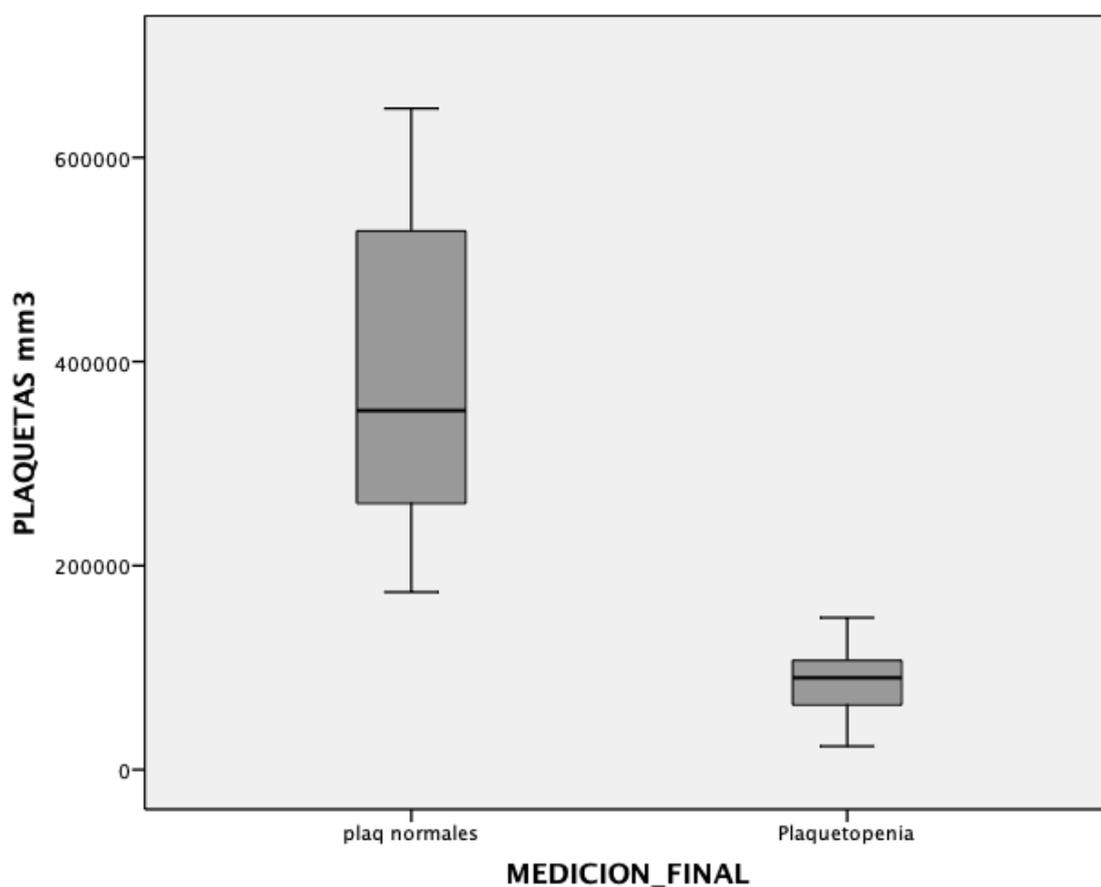
En la grafica 1 de caja y línea, se muestra la mediana del valor de plaquetas tanto en el grupo con plaquetopenia, como en el grupo de pacientes con plaquetas normales, se muestra, además, la variabilidad que presentan estos valores alrededor de la mediana en ambos grupos.

Grafica 1. Caja y línea. Comparación del valor de plaquetas en la evaluación basal de ROP.



En la gráfica 2 de caja y línea, se muestra la mediana del valor de plaquetas tanto en el grupo con plaquetopenia, como en el grupo de pacientes con plaquetas normales al momento de la evaluación final de ROP con criterios de tratamiento. Se muestra, además, la variabilidad que presentan estos valores alrededor de la mediana en ambos grupos.

Grafica 2. Caja y línea. Comparación del valor de plaquetas en la evaluación final de ROP.



DISCUSION

La retinopatía del prematuro es una enfermedad propia del recién nacido prematuro que ha alcanzado en los últimos años altas cifras de prevalencia en México de hasta el 45.8%, esto debido a los avances en los cuidados neonatales, que han permitido que prematuros extremos sobrevivan, siendo este grupo de pacientes los que tienen mayor riesgo de desarrollo de esta enfermedad, que de no ser detectada y tratada a tiempo, conlleva a incapacidad visual.

Esta enfermedad supone dentro de su génesis, la propia inmadurez retiniana, así como varios factores desencadenantes y agravantes dentro de los cuales se encuentra el uso de oxígeno. Es caracterizada por una neovascularización anormal de la retina en maduración, en donde interviene el factor de crecimiento parecido a insulina (IGF-I) y la supresión mediada por oxígeno del factor A vascular endotelial (VEGFA), los cuales suprimen la vascularización normal de la retina.

Numerosos estudios han evaluado y estudiado las funciones de las plaquetas, no solo como protagonistas en el proceso de coagulación sanguínea del neonato, sino también su importante participación en la regulación de la angiogénesis, ya que preservan y suministran mediadores proangiogénicos, con lo que se ha sugerido su papel crítico y su posible intervención en la patogénesis de la ROP y por lo tanto, se ha relacionado a la deficiencia de estas, como importante factor de riesgo para progresión de la enfermedad.

Las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes incluidos en nuestro estudio son similares a lo que muestra la bibliografía, Jensen y cols. en el 2018 realizaron un estudio retrospectivo de casos en el cual encontraron que la media de la edad gestacional fue de 27.4 SDG, y peso de 993 gramos, algo similar a lo encontrado en nuestro estudio en ambos momentos de la evaluación de la enfermedad, la edad gestacional al nacimiento que predominó en pacientes con plaquetopenia se encuentra por debajo de las 27 SDG, encontrándose una $p = 0.061$ para la diferencia de grupos en la segunda evaluación, siendo discrepante con respecto al peso ya que en nuestro estudio predominaron los pacientes con plaquetopenia en ambos momentos de la evaluación por debajo

de 1200 gramos, no encontrándose significancia estadística entre los grupos ($p = 0.633$), posiblemente por el tamaño de muestra.

En este mismo estudio, dentro de las comorbilidades asociadas a la presencia de trombocitopenia y ROP figura la hemorragia intraventricular ($n=81$, 60.5%, $P=0.002$), y el uso de ventilación mecánica ($p=0.001$), lo cual es similar a nuestro estudio en donde encontramos una frecuencia de hemorragia intraventricular de hasta 67.5% ($n=27$) y el manejo con ventilación mecánica invasiva de hasta un 87.5% con significancia estadística en ambos grupos ($p = 0.027$). Nosotros hallamos relación con la presencia de sepsis $p = 0.039$, lo cual no se presentó en dicho estudio ($p = 0.958$).

Con respecto al análisis de subgrupo por enfermedad, Jensen y Cols, encontraron menores niveles de plaquetas en los pacientes con diagnóstico de Zona II en comparación con los pacientes con diagnóstico de Zona I, (21.6 vs. 40%, $P = 0.076$). En nuestro estudio, encontramos niveles más bajos de plaquetas en estadios más avanzados de la enfermedad, lo cual se halló al momento de la segunda evaluación en la cual los pacientes se encontraban con necesidad de tratamiento láser o intraocular, estadio III ($n=10$) con una mediana de 125,500 ($p = 0.575$), y en los pacientes con ROP con plus severo ($n=8$), una mediana de plaquetas de 118,500. ($p = 0.484$), aunque sin mostrar significancia estadística, posiblemente por el tamaño de muestra.

Kupperman y Colaboradores encontraron un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes con ROP y trombocitopenia (31%) que progresaron a desprendimiento de retina comparado con los no trombocitopénicos (13.5%). En nuestro estudio encontramos un paciente con enfermedad agresiva posterior y plaquetopenia y otro paciente con hemovítreo y plaquetopenia, sin embargo, aun será importante la complementación de la muestra para demostrar estadísticas con significancia.

CONCLUSIONES

Se encontró asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con ROP y plaquetopenia que desarrollaron estadios con indicación de tratamiento intraocular son semejantes a las encontradas en literatura.

Se encontró asociación entre la presencia de plaquetopenia y estadios más avanzados de la enfermedad, aunque no se observó significancia estadística debido al tamaño de muestra, por lo que será necesario incluir mayor número de pacientes que nos permitan realizar una evaluación más certera de esta asociación. Será necesario realizar mediciones repetidas para determinar si la plaquetopenia es un factor determinante en la progresión y empeoramiento de la enfermedad. Así mismo, es necesario realizar más estudios aleatorizados experimentales que demuestren asociación entre la presencia de plaquetopenia y la progresión de retinopatía del prematuro.

IV. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

RECURSOS MATERIALES

- Para revisión oftalmológica: Oftalmoscopio indirecto, tropicamida al 1%, blefaróstato, indentador, lupa de 20 dioptrías.
- Para toma de muestras: torundas, tubos estériles de EDTA color lila, torniquete elástico, aguja de colección de sangre estéril y desechable.
- Papelería: Computadora, impresora, cartuchos de tinta, libros, revistas, copias.

RECURSOS HUMANOS

- Dra. Yaramí Ayelén Mendoza Gómez, residente de neonatología. Investigador principal.
- Dr. Barrera de León Juan Carlos. Doctor en ciencias Médicas. Asesor metodológico.
- Dr. Jaime Dieguez Vega, Oftalmólogo retinólogo. Asesor Clínico.

FINANCIEROS

- Los propios de los investigadores y del instituto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Orozco-Gómez LP, Ruiz-Morfin I, Lambarry-Arroyo A, Morales-Cruz MV. Prevalencia de retinopatía del prematuro. 12 años de detección en el Centro Médico 20 de noviembre. *Cir Ciruj* 2006; 74: 3-9.
- 2.- Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada Jr ID. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:1687-95.
- 3.- Martínez-Ruiz JC, Martínez-Carballo EM, Ramírez-Rodríguez CA. Incidencia de Retinopatía del Prematuro en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2015; 32.
- 4.- Kintanar-Quimson, Retinopathy of prematurity: pathogenesis and current treatment options, *Neonatal Network*. 2015; 34 (5), 284-287.
- 5.- Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*; 2013 26;382(9902):1445-1457.
- 6.- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch ophthalmol* 2005; 123(7): 991–999.
- 7.- Fierson WM, Saunders RA. American academy of pediatrics section on ophthalmology; American academy of ophthalmology; American association for pediatric ophthalmology and strabismus; American association of certified orthoptists Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.
- 8.- Medha Sharma, Deborah K. Vanderveen. Identification and treatment of retinopathy of prematurity: *Neo Reviews*; 8(2), e84-90.
- 9.- Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood reviews*, 2008; 22(4), 173–186.
- 10.- Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, Braganza S. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity?. *Retina*. 2010 Apr;30(4): S20-3.
- 11.- Jensen AK, Gui. Shuang Ying. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS* 2018; 22(2), 119-123.
- 12.- B.D. Kuppermann; Kulkarni; Effect of thrombocytopenia on the progression of threshold retinopathy of prematurity (rop) after laser photocoagulation, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* May 2005, Vol.46, 4117.
13. Sancak S, Toptan HH, GokmenYildirimT. Thrombocytopenia as a risk factor for retinopathy of prematurity. *Retina* 2018.

14. Jensen AK, Ying GS, Huang J. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. Journal of AAPOS. 2011;15 (1), e3-e4.

V. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTE CON RETINOPATÍA DEL PREMATURO.

Nombre:	NSS:		
Sexo:	Fecha de nacimiento:		
Edad gestacional:	Edad corregida:		
1era evaluación oftalmológica			
Fecha	Diagnostico		
Edad Corregida	Plaquetas		
Comorbilidades	ECN	Intervinientes	Ventilación
	HIV		Transfusiones CE
	DBP		Oxigeno
	Sepsis		
2da evaluación oftalmológica			
Fecha	Diagnostico		
Edad Corregida	Plaquetas		
Comorbilidades	ECN	Intervinientes	Ventilación

HIV	Transfusiones
DBP	Oxígeno.
Sepsis.	

CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN:
Asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ de 2018

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO: Se me ha explicado que la finalidad del estudio consiste en identificar a los recién nacidos prematuros con alto riesgo de desarrollar daño irreversible en su retina (estructura que se encuentra en el ojo y que permite la visión). Esta enfermedad es llamada retinopatía del prematuro y consiste en un crecimiento desorganizado de vasos sanguíneos, que pueden desencadenar sangrado y desprendimiento, y por lo tanto ceguera. Estoy enterado que el estudio consiste en la toma de muestra de sangre para determinación de plaquetas (que son células que evitan que sangremos) y que se ha visto que un número bajo de estas células, están relacionadas con mayor gravedad de la enfermedad.

Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente con respecto a:

PROCEDIMIENTO: Se me informó que el estudio consiste en la revisión del paciente por un Oftalmólogo experto para identificar la enfermedad (revisión que se realiza de manera rutinaria a todo recién nacido prematuro de riesgo), revisión del expediente clínico accediendo a datos personales, realización de interrogatorio y la toma de sangre del bebé en una cantidad aproximada a media cucharada cafetera, para la determinación y cuantificación de plaquetas. Dicha toma de muestra se realizará en la primera revisión oftalmológica y en caso de identificarse enfermedad que requiera tratamiento. El personal que tomará la muestra será personal médico y de enfermería capacitado. Los resultados serán recabados por el médico tratante y el investigador. Las muestras serán desechadas una vez terminado el estudio en un recipiente de Residuos.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: Entiendo que la toma de muestra de sangre a mi hijo se realiza por medio de una punción en una vena y que este procedimiento puede resultar doloroso, producir enrojecimiento y moretón en el sitio de punción el cual se resolverá de manera espontánea al cabo de unos días.

BENEFICIOS: por medio de esta muestra se podrá obtener información con respecto a la existencia de relación entre la presencia de la enfermedad y la deficiencia de plaquetas, pudiendo prevenir su aparición y progresión con tratamiento oportuno y vigilancia más estrecha.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: Se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi bebé y las posibilidades de tratamiento.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Se me informó que todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización de este estudio es confidencia y se encontrarán resguardados bajo seguridad en archivos físicos y/o electrónicos a los cuales únicamente tendrá acceso el investigador principal, los mismos que serán desechados al cumplirse 5 años tras su recolección. En caso de publicar los resultados del estudio los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO, PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO.

POR TANTO, YO _____

AUTORIZO QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN. <input type="checkbox"/>	NO AUTORIZO QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN. <input type="checkbox"/>
--	---

NOMBRE Y FIRMA DE AMBOS PADRES O TUTORES O REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con los investigadores responsables: Dra Yaramí Ayelén Mendoza Gómez, residente de neonatología en esta unidad, celular 2224610514; y/o Dr. Juan Carlos Barrera de León, director de educación e investigación en salud del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, teléfono 3336683000.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité Local de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante **CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA
JALISCO

FECHA **Lunes, 28 de enero de 2019.**

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEON
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Asociación de plaquetopenia con estadios avanzados de Retinopatía del prematuro en un hospital pediátrico de tercer nivel.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, 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 **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2019-1302-007

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD