



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**



HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

**“RELACIÓN ENTRE EL USO DE ERITROPOYETINA Y DESARROLLO DE
LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN RECIÉN NACIDOS \leq 34
SEMANAS DE GESTACIÓN”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

No. CVU: 2076828

Presenta:

Dra. Carlota Saldierna Mendoza
Residente de Neonatología

Asesor experto:

Dra. Martha Eugenia Zamora Arámburo
Neonatóloga Intensivista Cardiovascular
Dr. Luis Albertó Ramírez Ponce
Oftalmólogo Retinólogo

Asesor metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez
Maestra en Ciencias Médicas e Investigación

Puebla, Puebla. Enero 2024

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, con el título: “Relación entre el uso de eritropoyetina y desarrollo de retinopatía del prematuro en recién nacidos \leq 34 semanas de gestación” un estudio tipo observacional, comparativo, retrospectivo, homodémico y transversal, en un período comprendido entre Julio 2022 - octubre 2023, por la Dra. Carlota Saldierna Mendoza, bajo la dirección de la Dra. Martha Eugenia Zamora Arámburo, Dr. Luis Alberto Ramírez Ponce y la Dra. Lorena Padilla Martínez. Hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

Dra. Martha Eugenia Zamora
Arámburo
Asesor experto
Pediatra Neonatóloga
Intensivista Cardiovascular

Dr. Luis Alberto Ramírez
Ponce
Asesor experto
Oftalmólogo Retinólogo

Dra. Lorena Padilla Martínez
Asesor metodológico
Maestra en ciencias e
investigación

Dr. Octavio Felipe Gamiño
Márquez
Jefe de Enseñanza e
Investigación Hospital de la
Mujer Puebla

Bióloga María de Lourdes
Hurtado Hernández
Coordinadora de
investigación
Hospital de la Mujer Puebla

AGRADECIMIENTOS

A Dios por su gracia inmerecida en mi vida, por su misericordia, por ser el ser más importante en el universo, gracias por ser mi salvador, mi Dios, mi paz y mi guía, por permitirme ser médico y darme la oportunidad de servir a seres tan especiales como los neonatos, gracias por sostenerme, por perdonarme siempre, por tu Hijo Jesucristo y la vida eterna. Gracias por las veces que escuchaste mi oración en las guardias de desesperación, por la memoria y la inteligencia que me concediste, por la empatía que me enseñaste a desarrollar a mis pacientes, por la vida y tu protección en cada grado, por tu gracia transformadora y multiforme de la cual soy dichosa de disfrutar, mi vida no alcanza para agradecer. Gracias por ser el pastor que dejo las 99 ovejas para buscarme cuando me perdía.

A mi familia por soportar los días de ausencia en los días especiales, por tolerar mi cansancio, a mi padre por su apoyo y su motivación, por darme carácter, a mi madre por su paciencia y su comprensión, por sus oídos prestos a escucharme, a mi hermano por ser mi motivo para ser su ejemplo, a mi hermana por la porras y su amor.

Con mucho amor a cada paciente que formó parte de mi formación, a esos pequeños guerreros tan fuertes y preciados de los que aún tenemos que aprender.

A mis asesores por su guía en este estudio, gracias por ser excelentes personas y profesionales, son mi inspiración.

A mis maestros y adscritos por ser amigos en esta vida de residente, por sus enseñanzas.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ROP:	Retinopatía del Prematuro
EPO:	Eritropoyetina
VEGF:	Factor de Crecimiento Vascular Endotelial
IGF-1	Factor de Crecimiento Tipo Insulina 1
CRYO-ROP	Cribado para la Retinopatía de la Prematuridad
CPAP	Presión Positiva Continua de la Vía Aérea.
IC	Intervalo de confianza
OR	Odss Ratio
RN:	Recién nacido
SDG:	Semanas de gestación
EPM	Edad Postmenstrual
RNV	Recién Nacidos Vivos
VNI	Ventilación No Invasiva
DPB	Displasia Broncopulmonar

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES GENERALES	8
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
OBJETIVOS	28
MATERIAL Y MÉTODOS	29
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFÍAS	46

RESUMEN

RELACIÓN ENTRE EL USO DE ERITROPOYETINA Y DESARROLLO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN RECIÉN NACIDOS \leq 34 SEMANAS DE GESTACIÓN

Hospital de la Mujer de Puebla

Carlota_193@outlook.com, Saldierna-Mendoza Carlota

Zamora-Arámburo Martha E, Ramírez-Ponce Luis A, Padilla-Martínez Lorena

Introducción: La retinopatía del prematuro (ROP) en nuestro país es la primera causa de ceguera infantil; en múltiples investigaciones sobre el desarrollo de ROP se ha evidenciado la importancia de factores como la prematurez, y la exposición a oxígeno. El uso de eritropoyetina ha sido controversial, su relación con el desarrollo de ROP aún es muy discutida.

Objetivo: Investigar si existe relación entre el uso de eritropoyetina y el desarrollo de retinopatía de prematuro en recién nacidos \leq de 34 semanas de gestación.

Material y Métodos: Estudio tipo observacional, comparativo, retrospectivo, homodémico y transversal, llevado a cabo de Julio 2022 a octubre 2023 en el Hospital de la Mujer de Puebla.

Resultados: Ingresaron al estudio 99 pacientes. El 89.9% de los recién nacidos desarrollaron algún grado de retinopatía, incidencia 899 por cada 1000 recién nacidos vivos. El grado de ROP más común fue el grado I sin plus en un 38.4%, el grado menos frecuente fue el Grado IV y V. El 87.9% de los recién nacidos con ROP solo ameritó vigilancia (ROP tipo 2). La incidencia de ROP en el grupo de estudio fue de 87.6% Vs incidencia de ROP en el grupo control de 12.4% OR 0.70 IC 95% 0.82 a 0.95 ($p= 0.23$).

Conclusiones: No se encontró relación entre el uso de eritropoyetina en recién nacidos y el desarrollo de ROP

Palabras claves: Retinopatía del prematuro, eritropoyetina, anemia, recién nacido prematuro.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro definida como “*la detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina en el niño prematuro, con mecanismos compensatorios en última instancia patológicos, que resultan en una aberrante vascularización de la retina*”.¹

La organización mundial de la salud define prematurez al recién nacido mayor de 20 semanas y menos de 37 semanas de gestación; internacionalmente el 9% de los nacimientos registrados cada año son prematuros y el 2% nacen antes de las 32 semanas de gestación. Se sabe que el desarrollo de la red sanguínea del ojo empieza las 16 semanas de gestación, desde la parte central posterior hacia la periferia y termina a las 40 semanas de gestación, es por esto que cuando nace un prematuro la retina no ha completado su desarrollo y la periferia carece de vasos sanguíneos.²

En México se han desarrollado programas de tamizaje los cuales encajan como población de riesgo a los recién nacidos pretérmino \leq de 34 semanas de gestación y de \leq de 1750 gr de peso al nacimiento, así como la necesidad de oxígeno suplementario.²

La retinopatía del prematuro por sus siglas en inglés (ROP), es compleja y la etiología multifactorial; donde la proliferación de tejido vascular que crece en el límite entre la retina vascular y avascular puede provocar ceguera, misma que puede prevenirse si se realiza tamizaje y tratamiento oportuno, en la actualidad constituye un serio problema de salud por las consecuencias psicológicas, sociales y económicas a la familia, incluido los años de ceguera que representa.³

Existen factores de riesgo que interviene en el desarrollo de esta patología, entre ellos: la prematurez extrema, el bajo peso, concentraciones altas de oxígeno, ventilación mecánica, anemia, oscilaciones de hipo-hiperoxemia, transfusiones sanguíneas, uso de eritropoyetina (EPO) tempranamente, raza blanca y sexo masculino entre otras.²

Su incidencia aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional aproximadamente el 65% de los recién nacidos menores de 1,250 g y el 80% de los menores de 1, 000 gramos desarrollan algún grado de retinopatía del prematuro. ²

El avance en los cuidados neonatales ha incrementado la supervivencia de prematuros extremos y de los recién nacidos con bajo peso al nacimiento, y con esto la incidencia y prevalencia de la retinopatía del prematuro. ⁴

Dentro de todos los factores de riesgo posibles se distingue el uso de eritropoyetina, la cual se utiliza cada vez con más frecuencia en las unidades de cuidados intensivos por lo cual determinar su asociación con el desarrollo de retinopatía resulta importante.

ANTECEDENTES GENERALES

DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

La retinopatía del prematuro es definida como *“la detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina en el recién nacido prematuro, con mecanismos compensatorios en última instancia patológicos, que resultan en una aberrante vascularización de la retina”*.¹

Esta entidad se caracteriza por la ausencia de vascularización normal de la retina,⁵ que se compensará con una proliferación vascular anormal, por lo que se ha llegado a nombrar como un desajuste entre la demanda y el suministro de oxígeno a la retina, caracterizado por dos etapas de desarrollo: la hiperoxia y la hipoxia, en la primera la hiperoxia disminuye la proliferación de los vasos sanguíneos retinianos, esto mediado por la inhibición que provoca el oxígeno a concentraciones elevadas en la producción del factor de crecimiento vascular endotelial, dicha inhibición retrasa el desarrollo del crecimiento vascular en la retina, una retina además inmadura.²

En la segunda fase al producirse una hipoxemia, mediado por la interrupción del desarrollo de la vascularización normal, acompañado de isquemia y vasoconstricción mantenida conduce a un crecimiento acelerado y desordenado de la vascularidad, condicionando una respuesta en el aumento de la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) todo esto acompañado de tejido fibroso, el cual tiende a contraerse, si los niveles de VEGF siguen elevados se provocara más neovascularización, dilatación y tortuosidad, esto acompañado de tejido fibrótico que puede evolucionar a la cicatrización, distorsión retiniana e incluso desprendimiento de retina.^{5,6}

Es por esto que las consecuencias clínicas de la retinopatía del prematuro van desde una evolución sin secuelas, hasta el desarrollo de ceguera, si el área de retina inmadura es pequeña el VEGF estimulara el crecimiento de vasos normales en una

pequeña proporción, sin embargo si el área inmadura es grande la estimulación será proporcional estimulando la formación de anastomosis arteriovenosas en el límite entre el área vascularizada y la no vascularizada, es por ello que la madurez de la retina también tiene un importante papel en el desarrollo de ROP, la prematuridad explica la falta de desarrollo de los vasos sanguíneos de la retina, dado que el desarrollo de la red sanguínea del ojo comienza en la vida embrionaria desde las 16 semanas, comenzando con un orden, desde la parte central posterior hacia la periferia, alcanzando a las 36 semanas el lado nasal y hasta las 40 semanas el lado temporal. ⁵

Es por esto que un recién nacido prematuro aun no alcanza la madurez vascular en la retina periférica, es así que todos los recién nacidos \leq de 34 semanas de gestación y \leq de 1 750 gr a su nacimiento tiene riesgo de desarrollar ROP. ⁷

Sin embargo, sabemos que el riesgo incrementa a menor peso y a menor edad gestacional al nacimiento. ⁷

La organización mundial de la salud reporta una tasa de nacimientos prematuros del 5 -18%, esto en números cerrados se interpreta en un número aproximado de 15 millones de recién nacidos prematuros, en México se reporta una tasa del 7% de nacimientos prematuros, cifra apoyada por El Instituto Mexicano del Seguro Social, quien registro una tasa de recién nacidos prematuros de 7.7% en un periodo comprendido del 2007-2012. ⁸

Aproximadamente el 35% del total de muertes en el periodo neonatal corresponden a recién nacidos prematuros. ⁸

El nacimiento prematuro se asocia con inmadurez de muchos sistemas, por mencionar algunos el respiratorio, digestivo, nervioso y oftalmológico, la lesión del sistema de órganos resulta en muchas complicaciones en la unidad de cuidados intensivos, propias de la prematuridad; con los avances en la atención prenatal y en lo cuidados neonatales, se ha incrementado la sobrevida de los recién nacidos prematuros, y con esto las complicaciones de sobrevida, las morbilidades neonatales ocurren con mayor frecuencia en los sobrevivientes, entre las que se

incluyen enfermedades como la enterocolitis necrosante, la lesión del sistema nervioso central, la enfermedad pulmonar crónica y la retinopatía de la prematuro, así mismo se asocian a altas tasa de mortalidad, sin embargo las tasas de mortalidad y morbilidad aumentan de una manera inversamente proporcional a la edad gestacional, mismas que varían según el centro hospitalario de atención, y país.⁹

La prematurez se ha convertido en un tema serio de salud pública debido al riesgo de complicaciones las cuales pueden desencadenar secuelas, discapacidades permanentes y muerte. ¹⁰

HISTORIA

La retinopatía del prematuro como ya se ha mencionado tiene una amplia relación con los recién nacidos prematuros sometidos a oxigenoterapia, pero aún su fisiopatología es difícil de describir.

La primera descripción de la retinopatía del prematuro se remonta al año 1942 por Terry, quien por hallazgos histológicos la llamó fibroplasia retrolental. ¹¹ dado que la condición que observo fue el aspecto de la etapa final caracterizada por fibrosis extensa y cicatrización, fue el primero en reconocer que se trataba de una retinopatía propia del recién nacido prematuro.¹²

Para el año de 1951, Campbell fue el primero en publicar la posibilidad de que el uso de oxígeno suplementario diera origen a la retinopatía. ¹²

Cercano a ese año Heath la renombra: retinopatía del prematuro y fue la principal causa conocida de ceguera en dichas décadas. ¹¹

Desde ese entonces la retinopatía del prematuro ha alcanzado puntos máximos en varias ocasiones, por lo que se han documentado tres epidemias de ROP: la primera fue descrita en la década de los 50's por Kinsey quien reporto la primera epidemia de retinopatía del prematuro principalmente en los Estados Unidos y en menor medida, en Europa, concluyendo que estaba ampliamente relacionada con el uso de oxígeno suplementario, por lo que se comenzó a hacer consciencia de la

necesidad de restringir su uso, para los años de 1970-1980 el aumento en la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros iba en aumento a la par del registro de la segunda epidemia de ROP. ⁶

La incidencia y modalidad de ROP han sido diferentes con los años, en 1956 el grupo CRYO-ROP reportó una incidencia de 27% mientras que en los años de 1986 y 1987 se reportó un incremento al 65.8%, documentándose la incidencia en menores de 1251 gr, y de 81.6% en los prematuros con peso < a 1000 gr, a partir de entonces evidenciándose en cuenta, el peso al nacimiento como factor de riesgo.¹¹

Posteriormente el tamizaje para la detección oportuna de la retinopatía del prematuro se consideró como prioridad en los sistemas de salud a partir de 1988, que tenía como objetivo proporcionar tratamiento oportuno, así como seguimiento posterior. ¹¹

Para los años de 1990 hubo una incidencia de desarrollo de ROP grave en países en desarrollo con un estimado de 50 000 casos reportados de ceguera, por lo que algunos consideran a esta como la tercera epidemia. ¹²

Sin embargo, en los años de 1995 y 1996 se reportó una incidencia de 41.3% lo que se interpretó como un descenso en la incidencia, sin embargo para el año 2000 y 2002 se documentó una incidencia del 68%, similar a la registrado en 1986 y 1987, por lo que se consideran a estos años dentro de la tercera epidemia de retinopatía del prematuro, manteniéndose en muchos estudios como una epidemia que se extiende hasta nuestros tiempos. ¹¹

Actualmente hay guías, y recomendaciones que rigen la conducta médica para el tamizaje y detección oportuna de ROP, establecidos por la Academia Americana de Pediatría, la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo y la Academia Americana de Oftalmología, apoyada por la Organización Mundial de Salud y la Organización Panamericana de la Salud, así como grupos propios de cada país, en nuestro país el grupo ROP México, nuestras guías actuales tales como las guías de práctica clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de

retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención, en su última actualización 2015. ¹¹

LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO A NIVEL MUNDIAL

La retinopatía del prematuro es una de las principales patologías de ceguera prevenible en niños. ¹³

En Estados Unidos, nacen cada año aproximadamente de 14 000 a 16 500 niños prematuros con peso menor a 1250 gramos, de entre ellos se sabe que aproximadamente 9 000 y 10 500 desarrollarán algún grado de retinopatía del prematuro, y de entre este grupo a la vez entre 100 y 1500 requerirán tratamiento y posteriormente entre 400 a 600 tendrán un pronóstico malo para la función visual. ²

En los países de bajos y medianos ingresos, la retinopatía puede afectar hasta al 34% de los prematuros con menos de 1500 gramos de peso al nacer, de los cuales 6%-27% ameritarán tratamiento. ¹³

En los datos recopilados en la guía de práctica clínica para el manejo de ROP, apoyada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, se reportan los siguientes datos estadísticos de incidencia de retinopatía del prematuro, por año y país en Latinoamérica, Argentina (2010): 26.2% de todos los recién nacidos prematuros, Bolivia (2001):14.3%, Brasil (2010): 9.3%, Chile (2004): 12.3%, Cuba (2010): 5.1%, Guatemala (2010):13%, Nicaragua (2004): 23.4%, Perú (2007):19.1%, México (2011): 9.4%. ¹³

En los años del 2009 en américa latina se reportó que los recién nacidos < de 28 semanas de gestación, tenían una prevalencia de 33-73% y para el 2011 la cifra subió reportándose de entre 6.6% a 82%. ¹

En el mundo hay aproximadamente 50 000 niños con ceguera como secuela de ROP y las dos terceras partes del ellos viven en Latinoamérica, en los países aún más pobres como áfrica subsahariana y muchos de Asia, los recién nacidos prematuros no viven el tiempo suficiente para desarrollar ROP.³

De manera contrastada en los países de alto nivel de ingreso, la retinopatía del prematuro afecta a niños de < 1000 gr de peso al nacer, con muy baja edad gestacional y es inusual encontrar esta afectación en los recién nacidos de 1250 gr o más, en Europa la incidencia de ROP es alrededor del 5 a 7% de los recién nacidos vivos, en los casos más severos y que necesitaran tratamiento la cifra se reduce a 3 - 7%, por lo que se puede concluir que la incidencia de ROP es de 4 a 5 veces mayor en países en vías de desarrollo (Latinoamérica, Asia, Europa del este) pero también en países desarrollados en donde se mejore la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros. ²

A nivel mundial existe un programa respaldado por la Organización Mundial de la Salud, llamado Visión 2020, en donde se abarca el manejo de ROP dentro de las políticas prioritarias para mejorar el pronóstico de la función visual y de esta manera reducir la incidencia y prevalencia de la ceguera como secuela dado que es potencialmente prevenible. ¹³

Dentro de las estrategias se encuentra el eliminar cualquier barrera de acceso a los servicios especializados en oftalmología, y en cualquier área de salud visual, así mismo el entrenar al personal de salud para la realización de tamizaje de manera oportuna y a todos los pacientes prematuros de riesgo, mediante la oftalmoscopia indirecta y de detectarse retinopatía del prematuro tratarla a tiempo ^{1,13}.

Dentro de los factores sistémicos de riesgo para desarrollo de la retinopatía del prematuro, se puede mencionar la inmadurez vascular, el estado de hipoxemia, la edad gestacional, la dificultad respiratoria, la apnea, la acidosis, la anemia, la sepsis, transfusiones sanguíneas, hemorragia intraventricular, ventilación mecánica, persistencia del ducto arterioso, y la propia predisposición genética. ^{14,15}

FISIOPATOLOGÍA

DESARROLLO VASCULAR NORMAL

El desarrollo vascular de la retina depende de la migración celular la cual es progresiva a la edad gestacional, (la vascularización de la retina ocurre predominantemente en el segundo y tercer trimestre de la vida fetal), así mismo de

la expresión de factores angiogénicos entre ellos el VEGF mismo que se encuentra regulado por la exposición a oxígeno. El desarrollo se origina a partir de los cordones mesenquimales, células en forma de huso que migraran desde el centro óptico y progresaran periféricamente y en dirección anterior hacia la parte más externa de la retina, en la vida embrionaria comienza el desarrollo normal de los vasos sanguíneos de la retina dependiente de la angiogénesis, la vascularización en la vía nasal ocurre a las 34 a 36 semanas de gestación y el lado temporal a las 36 y 40 semanas de gestación, los factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), desempeñan un papel importante en el desarrollo del sistema vascular retiniano, el VEGF es un factor regulado por la concentración de oxígeno, es producido por los astrocitos en la retina avascular en repuesta a hipoxia en la retina neural en desarrollo , su trascrición es estimulada por la hipoxia y su supresión por la hiperoxia, otro importante factor angiogénico es el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) el cual no es dependiente de oxígeno, se descubrió que es un factor deficiente en los recién nacidos que desarrollan retinopatía del prematuro, se ha demostrado que actúa sinérgicamente con el VEGF, y que controla su activación, así mismo se ha documentado que sin el IGF-1 no hay supervivencia de las células endoteliales vasculares, lo que se traduce en una falta de crecimiento vascular, por lo tanto podemos clasificar a los factores de crecimiento como dependientes de oxígeno e independientes de oxígeno. ^{12,16}

DESARROLLO VASCULAR ANORMAL

Podemos clasificar de manera académica la fisiopatología del desarrollo de la retinopatía del prematuro en 2 fases:

En la fase 1 o inicial hay una retina inmadura que sufre degeneración microvascular asociada con un arresto en la progresión de la vascularización, mediado por la inhibición del factor de crecimiento endotelial, esto provocado por la hiperoxemia a la que están sometidos los recién nacidos prematuros por necesidad pulmonares propias de su inmadurez, el factor de crecimiento endotelial es oxígeno dependiente, se inhibe con la hiperoxia y se estimula por la hipoxia. Es por ello que la fase inicial se conoce también como hiperoxemia. ^{12,17}

En la fase 2 conforme el recién nacido alcanza la madurez, la retina a su vez va aumentando sus requerimientos metabólicos y de oxígeno, llegando así a la segunda etapa llamada hipoxia, provocando la producción rápida de niveles altos de VEGF estimulado por hipoxia mismo estuvo suprimido por en la fase 1, esta producción rápida y alta de VEGF produce una neovascularización anormal, caracterizada por ser desordenada y exagerada. ^{12,17}

FACTORES DE RIESGO

La retinopatía del prematuro es la gran causante de ceguera infantil en nuestro país, mediante la mayor comprensión de su fisiopatología se intenta la prevención de la unidad de cuidados intensivos. ¹⁸

El primer factor es el nacimiento pretérmino, mientras más inmaduro sea el producto mayor será la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Sin duda al afectarse el desarrollo de la retina quien tiene componente neurológico, evidencia la lesión también a nivel neurológico, los recién nacidos prematuros y en especial aquellos con bajo peso al nacer, o bajo peso para la edad gestacional y restricción del crecimiento intrauterino, presentan mayores complicaciones neuropsicológicas. Esto a causa de que la sustancia gris se desarrolla en el tercer trimestre de la gestación, el nacimiento prematuro predispone a menor superficie cortical y a menor complejidad de la estructura cerebral debido a que es hasta el tercer trimestre cuando ocurre mayor desarrollo de los giros secundarios y terciarias, además de menores dimensiones del cerebelo, ganglios basales, amígdala, hipocampo y cuerpo calloso. Los recién nacidos prematuros en especial aquellos menores de 33 semanas, experimentan trastornos de la esfera psiquiátrica, como trastornos de somatización, ansiedad y síntomas depresivos, un tercio de los productos prematuros presentaran dificultades de lenguaje. ^{18,19}

El segundo factor es el relacionado con el uso de oxígeno, como terapéutica a las necesidades del prematuro por la inmadurez pulmonar. El objetivo de la oxigenoterapia es administrara el suficiente oxígeno en respuesta a las demandas tisulares, aun no conocemos un valor exacto de la saturación arterial de oxígeno

que nos permita alcanzar un balance en los recién nacidos prematuros, dado que ellos son los más vulnerables a los efectos nocivos del oxígeno, hay evidencia que de que saturaciones entre 90% y 95% son adecuadas y son el valor mínimos y máximo para establecer límites de alarma, ya que saturaciones por debajo de 90% puede relacionarse con mayor riesgo de muerte y discapacidad en el Neurodesarrollo, a los 18 meses de edad, y saturaciones por arriba del 95% se relacionan con mayor incidencia de retinopatía del prematuro y ceguera, en otros estudios se establece valores de saturaciones entre 89 y 94% y con alarma de 88 a 95% con cualquier forma de administración del oxígeno. ^{18,19}

ACCIONES PRE Y POSTNATALES EN LA PREVENCIÓN

-Corticoides prenatales: Se ha concluido que la administración de corticoesteroides prenatales se asocia a menor riesgo de desarrollo de la retinopatía del prematuro y de progresión a grados severos. Esto refuerza la indicación del tratamiento con corticoesteroides prenatales a madre con alto riesgo de parto prematuro, especialmente en países de ingresos medios y bajos. ¹⁸

-Nutrición intensiva priorizando uso de leche de la madre. Es bien conocida la asociación entre la retinopatía del prematuro y restricción del crecimiento intra y extrauterino, por lo que se recomienda iniciar la alimentación trófica temprana con leche humana junto con alimentación parenteral total de ser posible desde el primer día de vida. La leche humana puede ser protectora dado que se sugiere la administración de factores no nutritivos como el factor de crecimiento endotelial vascular, asimismo sumado a los componentes antioxidantes que proporciona la leche humana, ambos factores actuaran como protectores en el desarrollo de retinopatía del prematuro. ¹⁸

-Prevención de la anemia: Se sugiere que se realice el pinzamiento tardío del cordón umbilical en los recién nacido prematuros, esto se asocia a menor necesidad de transfusiones por anemia, mejor estabilidad circulatoria, menor riesgo de hemorragia intraventricular y de enterocolitis necrosante, aportando más hemoglobina y mejor transporte de oxígeno.¹⁸

-Evitar las infecciones hospitalarias: Se sugiere mayor adherencia al lavado de manos, y el uso racional de antibióticos, y manejo seguro de catéteres venosos centrales, la sepsis temprana fue asociada con retinopatía del prematuro severa y las infecciones más tardías con mayor incidencia de retinopatía del prematuro. El rol de la inflamación en la retinopatía del prematuro ha sido una prioridad en la investigación, evidencias recientes sugieren que la inflamación ya sea prenatal, perinatal o postnatal, contribuyen a un incremento gradual en el riesgo de desarrollo de retinopatía del prematuro, las citoquinas y quimiocinas son proteínas pequeñas secretadas por el sistema inmune que juegan un papel importante en la progresión de la retinopatía del prematuro. ^{17,18}

-Neuroprotección: cafeína. La se ha observado una reducción de la severidad de la retinopatía del prematuro en los niños prematuros después del tratamiento con cafeína por apneas. La cafeína atenúa no solo la angiogénesis patológica inducida por la hipoxia, sino también la vaso-obliteración inducida por la hiperoxia, en la fase hiperoxia la cafeína reduce la apoptosis neural inducida por el oxígeno. ¹⁸

-Uso controlado de oxígeno suplementario: en las unidades de cuidados intensivos neonatales se recomienda monitorizar de manera permanente la saturación de oxígeno utilizando oximetría de pulso para mantener valores de saturación entre 89% y 94%, y tener un método de alarma que permita identificar saturaciones menores del 88% y mayores de 95%, esto ante cualquier forma de administración de oxígeno, por ejemplo los estudios analizados por el instituto nacional de perinatología, en su estudio donde compararon el retiro temprano vs el tardío del CPAP en recién nacidos, apoyan que suspender el CPAP entre las 6 y las 24 horas de estabilidad clínica y gasométrica es la mejor estrategia de retiro, prolongar la estancia del CPAP no mejora el porcentaje de éxito / falla del retiro inicial. ^{18, 20}

Vitamina A: en un metanálisis de intervenciones para prevenir la retinopatía del prematuro se demostró que la suplementación vía intramuscular reduce el riesgo de retinopatía del prematuro en cualquiera de sus estadios. ²¹

CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Para el estudio y el adecuado tratamiento de la retinopatía del prematuro se utiliza una clasificación internacional que incluye tres aspectos: ZONA, GRADO Y EXTENSIÓN, esto en base a la división de la retina en zonas, y al daño de retinopatía.¹⁸

En cuanto a la zona anatomía la retina se divide de la siguiente manera:

Zona I. Es el círculo concéntrico a la papila que tiene como radio dos veces la distancia maculo papilar; por lo tanto, en el desarrollo de retina es la primera en madurar y la que se encuentra más posterior. Luego entonces, son lesiones que se encuentran muy cerca del nervio óptico y de la mácula y el riesgo de ceguera es alto.¹⁸

Zona II. En la zona que se encuentre en forma de círculo concéntrico a la zona I, es decir la que la rodea, llega a la ora serrata nasal. Estas lesiones también aún se encuentran muy cerca del nervio óptico y de la mácula.¹⁸

Zona III. Es la zona que queda como remanente del área temporal de la retina, y es la parte más anterior, estas lesiones también por lógica anatómica quedan lejanas del nervio óptico y de la macula por lo que el riesgo de ceguera es menor.¹⁸

En cuanto al grado de lesión por la retinopatía del prematuro, esto es en la unión de la retina vascular y la retina avascular, en donde podemos clasificar en 5 grados:

Grado 1: “línea de demarcación, fina, definida, blanco grisáceo, tortuosa, plana es decir no sobresale del plano de la retina. Separa la retina vascular de la retina periférica avascular. Casi siempre evoluciona espontáneamente a la curación.”¹⁸

Grado 2. “Cordón de tejido: la línea crece y se convierte en un cordón por arriba del plano de la retina de color rosado o blanco, que puede tener vasos. Detrás del cordón pueden verse penachos neo –vasculares”.¹⁸

Grado 3. “Cordón más proliferación fibrovascular extrarretinal (hacia el vítreo): cordón de aspecto rosado y desflecado. Puede ser leve, moderado o grave.”¹⁸

Grado 4: “desprendimiento de retina parcial: se desarrolla un desprendimiento subtotal de la retina. Según comprometa o no a la mácula se clasifica en extrafoveal o foveal”.¹⁸

Grado 5. En este estadio ya hay un total desprendimiento de la retina, por continuidad cae hacia el vítreo.¹⁸

Y por último la extensión: se toma como referencia la circunferencia de la retina que se encuentra vascularizada, y se describe como en las manecillas del reloj, por hora, o se puede segmentar en sectores de 30°. ¹⁸

Existen dos enfermedades relacionadas con la retinopatía del prematuro las cuales merecen una mención especial:

Enfermedad Plus: puede aparecer en cualquier estadio y es indicativo de que la retinopatía del prematuro está progresando, se caracteriza por la presencia de vascularidad tortuosa, hemorragia del vítreo o de la retina, congestión de los vasos del iris, así como turbidez del vítreo.¹⁸

Retinopatía del prematuro: agresiva posterior, es una forma severa de la retinopatía del prematuro, se caracteriza por ser rápidamente progresiva, y como su nombre lo menciona por localizarse en la zona posterior zona I y zona II, por fortuna es poco frecuente pero de encontrarse debe tratarse rápidamente dado que siempre progresa a grado 5.¹⁸

Existen otras retinopatías del recién nacido, es necesario su conocimiento para poder diferenciarlas entre las que son como consecuencia de la inmadurez y uso de oxígeno de las que se pueden presentar por infecciones u otros factores diferentes, ya establecidos en ellas y que vale la pena mencionar se encuentra la Retinitis en sal y pimienta. La retinitis en sal y pimienta es el resultado en el recién nacido de una atrofia y migración de áreas de epitelio pigmentario retiniano, asociado a enfermedades congénitas como lo son la rubeola o sífilis, se describe de esta manera por la presencia de zonas hipopigmentadas en la retina vascular y avascular, en cuanto a su relación a su relación con la retinopatía del prematuro se

alerta sobre un incremento en la severidad de la ROP, en pacientes afectados por patógenos virales. ²¹

CRITERIOS DE TAMIZAJE

A nivel internacional, las causas de ceguera y o déficit visual de moderado a severo son múltiples y varias de una zona geo- económica a otra entre estas se encuentra la retinopatía del prematuro. En México las causas de ceguera y o déficit visual de moderado a severo reportadas en la encuesta Latinoamericana de Ceguera y déficit visual incluyen: retinopatía del prematuro (34.7%), glaucoma congénito (14.6% y distrofia retiniana (5.6%). Se debe referenciar al oftalmólogo, a pacientes con antecedente de prematuridad al nacimiento con edad gestacional de 34 semanas o menos, o con peso menor de 1 750 gramos. ²³

En nuestro país, la secretaria de Salud y el Grupo ROP México, expresan la necesidad de realizar tamizaje a la siguiente población:

-“Todos lo recién nacido pretérmino de menos o igual 34 semanas de gestación, y/o menos de 1 750 gramos de peso al nacimiento”. ¹

- A criterio del médico tratante los recién nacidos pretérmino de mayor o igual 34 semanas de gestación y con peso al nacimiento mayor o igual de 1 750 gramos que hayan recibido oxígeno suplementario”. ¹

-“A criterio del médico tratante los recién nacido pretérmino que tengan factores de riesgo asociados”.¹

Como se ha mencionado hay una relación directa entre la edad gestacional y el tiempo de inicio de la enfermedad, por lo que se recomienda utilizar la edad posmenstrual, para determinar la primera revisión oftalmológica. ¹

Se recomienda que el tamizaje se haga con oftalmoscopia indirecta. En la descripción de la retinopatía se deben incluir:

1.- Localización por zonas de la retina

2.- La extensión de la enfermedad

3.- El estadio de la retinopatía

4.- Descripción de la presencia o ausencia de dilatación y tortuosidad de vasos en el polo posterior.¹

La dilatación pupilar se recomienda que sea con tropicamida al 2.5% en gotas oftálmicas, el modo de aplicación es 2 a 3 gotas en 1 hora antes del examen de fondo de ojo. No se recomienda exceder a más de tres aplicaciones. Asimismo la administración de gotas oftálmicas de proparacaina 30 segundos antes se asoció con reducción del dolor.¹

“La angiografía con fluoresceína ha sido un recurso fundamental para la descripción, comprensión y desarrollo de los criterios terapéuticos diagnósticos de las enfermedades de la retina, se ha usado desde la década de los 70’, pero no fue sino hasta el desarrollo de la tecnología digital moderna que este recurso alcanzó a las unidades de cuidados intensivos neonatales”.²⁴

Las manifestaciones clínicas de ROP se concentran como ya hemos mencionado antes en la unión de la retina vascular y avascular, aunque el proceso isquémico ocurre de manera primordial en la zona avascular, sabemos que el polo posterior no está libre, por ello a veces es necesario tecnología más avanzada como el uso de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.²⁴

TRATAMIENTO

Crioterapia: es un recurso terapéutico que se usa en casos de retinopatía del prematuro progresiva, cuando no se dispone de láser, este método se realiza mediante oftalmoscopia binocular indirecta.¹

Láser Transpupilar: Actualmente y en conjunto con los antiangiogénicos intravítreos son el tratamiento de primera línea, tanto como la crioterapia como el láser transpupilar tiene como objetivo ablacionar las áreas de la retina avascular y lograr así disminuir la producción de factores angiogénicos, que es de manera estricta el origen del problema. El tratamiento con láser es altamente efectivo, al lograr el éxito anatómico deseado.²⁵

El tratamiento está indicado cuando la retina se encuentra de la siguiente manera:

-“ROP en zona I: con enfermedad plus”

-“ROP en zona I: estadios 3 con o sin enfermedad plus”

-“ROP en zona II. Estadio 2 o 3 con enfermedad plus”

En pacientes con ROP tipo II (preumbral) se administrará el tratamiento en pacientes con:

-Zona I, estadio 1 o 2 sin plus

-Zona II, estadio 3 con o sin plus. ¹

El tratamiento debe ser administrado por un especialista en oftalmología (de preferencia 72 horas a partir del diagnóstico), es procedimiento poco invasivo, el láser se aplica en la retina avascular periférica, las complicaciones incluyen quemaduras en la córnea e iris, así como desarrollo de catarata y hemorragias vítreas y de retina. En más de los 50% tratados se requiere más o menos 2 semanas para la involución total de la enfermedad. ¹

Cirugía: El cerclaje escleral es recomendado para un estadio 4 B y 5. La cirugía vitreoretinal está indicado en retinas que fueron tratadas, anteriormente con láser o crioterapia, donde no se obtuvo el resultado deseado, o que progreso a un desprendimiento de retina, o a estadio 4 A, 4 B y 5 o en aquellos donde no han recibido ningún tratamiento pero que ya se encuentran en un estadio de desprendimiento de retina. ¹

Tratamiento farmacológico: Anti-factor de crecimiento vascular endotelial. En los últimos años la crioterapia y la terapia laser se han utilizado en parte con éxito limitado, siendo necesario escalar hasta cirugía cuando estos no son efectivos, actualmente ya existen tratamientos que han demostrados ser seguros y eficaces, como la terapia antiangiogenica intravitrea, la terapia antiangiogenica intravitrea ha demostrado resultado alentadores, como tratamiento en la etapa umbral como monoterapia o bien como tratamiento adyuvante de la fotocoagulación con láser, se han realizado varios estudios donde se ha evidenciado que el uso de bevacizumab

ha demostrado una evolución favorable, demostrándose que es efectivo y seguro, en estudio más se demostró que los Anti- VEGF promueven la vascularización retinal sin la destrucción de la retina periférica. Sin embargo pesar de su seguridad demostrable a nivel ocular, no se sabe de todos los efectos sistémicos que pueda causar, por lo que en nuestro país aún la ablación es el tratamiento de primera línea.

26,27 y 28

RETINOPATÍA DEL PREMATURO Y EPO

El uso de retinopatía en recién nacidos prematuros es muy controversial, el efecto en el desarrollo de retinopatía del prematuro es cuestionable. ²⁹

Dado que la eritropoyetina es un factor de crecimiento angiogénico el cual estimula la movilización de las células progenitoras endoteliales. Se han realizado estudios contradictorios con respecto al uso de EPO y la retinopatía del prematuro. ³⁰

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

A pesar de que se tiene una incidencia a nivel mundial, la realidad en estos años es más alarmante, se han reportado incidencia altas en los hospitales de segundo y tercer nivel de atención, los estudios a nivel mundial reportan una prevalencia de entre el 20 al 30% de retinopatía del prematuro de manera general, en cuanto a peso se sabe que los prematuros con peso menor de 1 250 gr tendrán una incidencia de retinopatía de aproximadamente el 60-80%, y presentaran ROP entre el primero y segundo mes de vida, en el mundo se reportan incidencias que van desde 12 a 78% en cualquiera de los estadios de ROP en recién nacidos con < de 1500 gr de peso, en nuestro país se han reportado cifras de hasta el 57%; en los recién nacidos < de 32 semanas de gestación, de acuerdo a las diferentes instituciones la incidencia puede variar teniéndose un intervalo que va desde el 10.6 al 45.8%.^{1,2}

En el Instituto Materno Infantil del Estado de México, en el año 2006 reporto estadios graves de 3 o mayores en el 31.5% con una prevalencia de ceguera del 5.2%, se estimó que la población más afectada fueron los de edad gestacional de entre 31 y 32 semanas. En el Hospital General Agustín Ojeda de los Servicios de Salud de Yucatán, México, en el 2008, se tomó el número de nacimiento de ese año que ascendió a 1 297, de esos nacimientos se registró que el 10.4% fueron prematuros, en cuanto a sus características fueron prematuros con peso menor de 1500 gr y < o igual a 32 semanas de gestación, de los cuales el 13.3% curso con ROP grado I, el 3.3% con ROP grado II y el 1.3% con ROP grado III.^{1,2}

Latinoamérica incluido México, se reconoce dentro de las regiones con alto riesgo para desarrollar ceguera por ROP dado el alto índice de nacimientos prematuros y cobertura no equitativa de los servicios avanzados en neonatología.²

Para entender un poco sobre la retinopatía del prematuro y su relación a estudiar con el desarrollo de ROP, podemos clasificar de manera académica la fisiopatología en 2 fases:

En la fase 1 o inicial hay una retina inmadura que sufre degeneración microvascular asociada con un arresto en la progresión de la vascularización, mediado por la inhibición del factor de crecimiento endotelial (VEGF), esto provocado por la hiperoxemia a la que están sometidos los recién nacidos prematuros por necesidad pulmonares propias de su inmadurez, el factor de crecimiento endotelial es oxígeno dependiente, se inhibe con la hiperoxia y se estimula por la hipoxia. Es por ello que la fase inicial se conoce también como hiperoxemia. ^{12,17}

En la fase 2 conforme el recién nacido alcanza la madurez, la retina a su vez va aumentando sus requerimientos metabólicos y de oxígeno, llegando así a la segunda etapa llamada hipoxia, provocando la producción rápida de niveles altos de VEGF estimulado por hipoxia mismo estuvo suprimido por en la fase 1, esta producción rápida y alta de VEGF produce una neovascularización anormal, caracterizada por ser desordenada y exagerada. ^{12,17}

Dado que la EPO endógena es un factor de crecimiento angiogénico que estimula la movilización de las células progenitoras endoteliales, los estudios se han centrado en los efectos de la EPO exógena recombinante sobre el desarrollo de ROP. Han sido estudios contradictorios sobre EPO Y ROP. ³⁰

En un estudio prospectivo realizado en las unidades de cuidados intensivos neonatales de la universidad de Zhengzhou, China, con dosis repetidas y bajas de EPO, se incluyeron 1 898 pacientes prematuros menores de 32 semanas, se catalogaron en 2 grupos al primer grupo se le administro 950-500U/KG en las primeras 72 horas posteriores al nacimiento y luego 1 vez cada 2 días durante 2 semanas, cabe mencionar que la administración de EPO en este estudio fue con dosis e intensidad de prevenir la anemia del prematuro y se observó que la administración repetida de dosis bajas de EPO no tuvo una influencia significativa en el desarrollo de ROP. ²⁹

En otro estudio retrospectivo, con análisis de datos en el Sur de California , en donde se incluyó a todos los a recién nacidos prematuros de 13 hospitales, entre enero del 2009 y diciembre del 2014, con peso al nacer de 1 500 gr o menos y edad

gestacional de < o igual a 32 semanas, el análisis no mostro una asociación entre el tratamiento con EPO y desarrollo de ROP con necesidad de tratamiento, pero se encontraron otros factores de riesgo asociados, con grados > 2 de ROP, como la edad gestacional naja, infecciones neonatales, intubación y soporte respiratorio prolongado así como el uso de esteroides postnatales. El estudio demostró que el uso de EPO no aumenta el riesgo de retinopatía del prematuro grave. ³⁰

En otro estudio con dosis altas tempranas de EPO seguidas de dosis de mantenimiento demostró que no aumentan el riesgo de ROP grave. ³¹

En otro estudio se evaluó la administración de EPO como agente protector para ROP durante los periodos de hiperoxia, la administración de EPO durante la hiperoxia puede ser beneficiosa para reducir la destrucción de los vasos como se demostró en modelos de ratón, pero es poco probable que se obtengan beneficios similares en bebes prematuros que experimentan ciclos frecuentes de hipoxia durante la hiperoxia, por lo que los resultados son contradictorios. ³²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los cuidados neonatales en las terapias intensivas de nuestro país han mejorado, sin duda los avances en tecnología y desarrollo de investigación tanto en diagnóstico como en tratamiento en todo el mundo han permitido que la sobrevivencia de los prematuros extremos vaya en aumento, así como en los recién nacidos con peso bajo al nacer. Al aumentar la supervivencia de este grupo de recién nacidos, aumentan las patologías asociadas a la prematurez, entre ellas la retinopatía. Es por esto que se han desarrollado guías y normas, que defienden la necesidad de contar con tamizajes para poder llevar a cabo una detección oportuna, y tratamiento para evitar la secuela más temida por los médicos, la ceguera, en conjunto con el desarrollo de estrategias de tamizaje, también se han realizado estudios para definir los factores de riesgo, entre ellos en desarrollo de ROP asociado a la administración de EPO, por lo que es imperativo que en nuestra unidad se considere el abordaje de este factor en nuestros recién nacidos. Por lo cual surge la siguiente pregunta:

¿Existe relación entre el uso de eritropoyetina y el desarrollo de retinopatía del prematuro en recién nacidos \leq de 34 semanas de gestación?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Investigar si existe relación entre el uso de eritropoyetina y el desarrollo de retinopatía de prematuro en recién nacidos \leq de 34 semanas de gestación en el Hospital de la Mujer de Puebla durante el periodo de Julio 2022- Octubre 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de los recién nacidos prematuros incluidos en el estudio, tales como: género, edad gestacional, peso al nacer.
- Investigar la incidencia de Retinopatía del prematuro en el Hospital de la Mujer de Puebla
- Describir el uso e indicaciones de la eritropoyetina.
- Investigar si existe relación entre el uso de eritropoyetina y la gravedad de ROP.
- Identificar factores de riesgo para el desarrollo de ROP

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio tipo observacional, comparativo, retrospectivo, homodémico y transversal, el cual se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer de Puebla, en un período comprendido entre Julio 2022 - octubre 2023. **Se incluyeron** a recién nacidos \leq de 34 semanas de gestación que tuvieron al menos una valoración por parte del servicio de Oftalmología. **Se excluyeron** a recién nacidos prematuros con infecciones congénitas que justificaron el desarrollo de otra retinopatía, no propia del prematuro. **Se eliminaron** a aquellos recién nacidos pretérmino con expedientes incompletos.

Se analizó un conjunto de variables demográficas como: edad gestacional, peso al nacer y género, como variables asociadas al desarrollo de retinopatía del prematuro, la fase de ventilación máxima utilizada durante la hospitalización, fracción de oxígeno máxima utilizada, días de ventilación en fase I (cámara cefálica), en fase II (CPAP y VNI), y fase III haciendo diferencia entre la ventilación mecánica convencional y ventilación oscilatoria de alta frecuencia. También como factor asociado se incluyó el número de transfusiones de paquete globular, así como diagnóstico de anemia del recién nacido prematuro, también se analizó variables como la displasia broncopulmonar. En cuanto a las variables directamente relacionadas con la relación entre EPO Y ROP, se incluyó la valoración por oftalmología, la edad gestacional postmenstrual de la primera valoración, grados de ROP, así como el tratamiento requerido, incluyéndose los términos de ROP tipo 1 para aquellos recién nacidos que requirieron tratamiento con láser o anti angiogénico y ROP tipo 2 solo de vigilancia, se analizó la forma y las indicaciones de la EPO, se incluyó la edad gestacional postmenstrual al inicio de su uso, las semanas administradas, la vía de administración, y la finalidad de la administración ya sea como tratamiento o prevención de anemia del prematuro.

La información se recopiló directamente de los expedientes de Neonatología en el archivo del Hospital de la Mujer, el número de expedientes y nombre de pacientes se obtuvieron de la base de datos del servicio de Oftalmología del periodo

ya comentado. Los datos fueron capturados en hoja de Excel y se analizaron en el programa de SPSS versión 25, para variables nominales se utilizó Chi cuadrada, **OR** para análisis de riesgo, así como análisis multivariado búsqueda de factores de riesgo, una $p = \leq 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa. Los resultados fueron plasmados en tablas de datos demográficos. El presente estudio siguió los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18o Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989. La declaración de Ginebra de la Asociación médica Mundial vincula al médico a la aseveración " La Salud de mi paciente será mi empeño principal" .En este estudio nos apoyamos en los siguientes numerales de los Principios básicos:

1. N° 6: Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
2. N° 8: En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Y de acuerdo a la investigación médica:

- 4.- N° 6. El médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, únicamente en la medida en que la investigación médica esté justificada por su posible utilidad diagnóstica o terapéutica para el paciente.
- 5.- Nuestro estudio es descriptivo se ajusta a la declaración de ética por lo que no requiere de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se realizó valoración de oftalmología de 99 pacientes, las primeras valoraciones se realizaron durante su hospitalización. En cuanto al sexo, no hubo predominio de ningún género (50.5 % masculino). La edad gestacional más frecuente fue de 30 a 31.6 semanas con un 42.4%. El peso al nacimiento predominante en la población fue de entre 1, 001 a 1, 250 gr con un 33% y solo 1% estuvo en el peso de 500 a 750 gr (Tabla 1)

Tabla 1. DATOS DEMOGRÁFICOS

GENERO			
		Frecuencia	Porcentaje
GENERO	MASCULINO	50	50.5
	FEMENINO	49	49.5
	Total	99	100
RANGOS DE EDAD GESTACIONAL	< 27 SDG	1	1
	27-29.6 SDG	36	36.4
	30-31.6 SDG	42	42.4
	32-34.6 SDG	20	20.2
	TOTAL	99	100
RANGOS DE PESO	500 a 750 gr	1	1.0
	751 a 1000 gr	23	23.2
	1001 a 1250 gr	33	33.3
	1251 a 1500 gr	29	29.3
	1501 a 1750 gr	10	10.1
	Mayores 1750 gr	3	3.0
	Total	99	100

DESCRIPCIÓN DEL USO DE ERITROPOYETINA

El 100% de los pacientes desarrolló anemia del prematuro. Al 88.9% de los pacientes se les indicó EPO durante su estancia. De los recién nacidos tratados con EPO solo en un 20.2% fue indicada en forma profiláctica. La edad postmenstrual en la que se inició más frecuentemente la administración de EPO fue de 30 a 35.6 semanas con un 76.8%. El tiempo de duración de tratamiento con EPO más frecuente fue de 1 a 6 semanas en un 72% y en un 16.2% el tratamiento se prolonga hasta por 12 semanas.

Tabla 2. DESCRIPCIÓN DEL USO DE ERITROPOYETINA			
		Frecuencia	Porcentaje
USO DE ERITROPOYETINA	SI	88	88.9
	NO	11	11.1
	Total	99	100
FINALIDAD DEL USO DE EPO	SIN EPO	11	11.1
	PREVENTIVA	20	20.2
	TRATAMIENTO	68	68.7
	Total	99	100
EDAD DE INICIO DE EPO	SIN EPO	11	11.1
	27 a 29.6 EPM	6	6.1
	30 a 31.6 EPM	26	26.3
	32 a 33.6 EPM	22	22.2
	34 a 35.6 EPM	28	28.3
	MAYOR a 36 EPM	6	6.1
	Total	99	100
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE EPO	SIN EPO	11	11.1
	1 A 6 SEMANAS	72	72.7
	7 A 12 SEMANAS	16	16.2
	Total	99	100

El 41% de los recién nacidos se transfunde de 1 a 3 veces y el 51% más de 3 veces durante su estancia hospitalaria, un 7% no ameritó transfusiones.

		Frecuencia	Porcentaje
	SIN TRANSFUSIONES	7	7.1
	1 a 3 TRANSFUSIONES	41	41.4
	MÁS DE 3 TRANSFUSIONES	51	51.5
	Total	99	100

EVOLUCIÓN VENTILATORIA DE LOS RECIÉN NACIDOS

El 79.8% de los pacientes ameritó más de 40 días totales de oxígeno. El 72.7% de los pacientes requirieron de ventilación mecánica convencional como fase máxima ventilatoria, el 18.2% VNI y VAFO el 9.1%.

El 67.7% de los pacientes requirieron de 1 a 10 días de ventilación en fase I (campana cefálica) y más de 30 días solo un 2%. El 46.5% de los pacientes requirieron de fase II de 1 a 10 días y solo el 5.1% más de 30 días.

En cuanto a los días con ventilación convencional el 47.5% requirió más de 30 días y el 5.1% de 21 a 30 días El porcentaje restante de 18.2% se refiere a los pacientes no ameritaron ventilación mecánica convencional, y su fase máxima fue VNI.

Tabla 4. Evolución Ventilatoria

		Frecuencia	Porcentaje
DÍAS TOTALES DE USO DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO	1 a 10 DÍAS	1	1.0
	11 a 20 DÍAS	3	3.0
	21 a 30 días	8	8.1
	31 a 40 días	8	8.1
	más de 40 días	79	79.8
	Total	99	100
FASE MÁXIMA VENTILATORIA	VNI	18	18.2
	VM CONVENCIONAL	72	72.7

	VAFO	9	9.1
	Total	99	100
DÍAS EN FASE I	1 a 10 DÍAS	1 a 10 DÍAS	67.7
	11 a 20 días	11 a 20 días	25.3
	21 a 30 días	21 a 30 días	5.1
	más de 30	más de 30	2.0
	Total	Total	100
DÍAS FASE II	1 a 10 DÍAS	46	46.5
	11 a 20 DÍAS	34	34.3
	21 a 30 DÍAS	14	14.1
	Más de 30 DÍAS	5	5.1
	Total	99	100
DÍAS EN VM CONVENCIONAL	VNI	18	18.2
	1 a 10 días	23	23.2
	11 a 20 días	6	6.1
	21 a 30 días	5	5.1
	Más de 30 días	47	47.5
	Total	99	100

La ventilación tipo VAFO se utilizó sólo en un 9.1% de los recién nacidos.

		FRECUENCIA	Porcentaje
Válido	SIN VAFO	90	90.9
	1 a 10 días	7	7.1
	21 a 30 días	1	1
	Más de 30 días	1	1
	Total	99	100

El FiO₂ máximo más comúnmente utilizado fue más del 92% en un 29% de los pacientes.

Tabla 6. FIO2 MÁXIMO UTILIZADA			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	32 a 41%	12	12.1
	42 a 51%	16	16.2
	52 a 61%	17	17.2
	62 a 71%	11	11.1
	72 a 81%	7	7.1
	82 a 91%	7	7.1
	más de 92%	29	29.3
	Total	99	100

INCIDENCIA DE ROP Y GRADOS DE ROP

El 89.9% de los recién nacidos desarrollaron algún grado de retinopatía, lo que representa una incidencia de 899 por cada 1000 RNV.

La edad postmenstrual de la primera valoración oftalmológica más frecuente fue entre 34 a 35.6 semanas en un 38.4%.

El grado de ROP más común fue el grado I sin plus en un 38.4%, mientras que el grado menos frecuente fue el Grado IV y V, solo se reportó 1 paciente con desprendimiento de retina.

El 87.9% de los recién nacidos con ROP solo ameritó vigilancia también llamados ROP tipo 2 (sin tratamiento), un 12.1 % requirió tratamiento con antiangiogénico ROP tipo 1 (con tratamiento) y de estos un paciente requirió terapia con láser (1%). (Tabla 7)

Tabla 7. DESARROLLO DE ROP			
		Frecuencia	Porcentaje
DESARROLLO DE ROP	SI	89	89.9
	NO	10	10.1
	Total	99	100.0
EDAD DE PRIMERA VALORACIÓN POR OFTALMOLOGÍA	27 a 29.6 EPM	1	1.0
	30 a 31.6 EPM	9	9.1
	32 a 33.6 EPM	29	29.3
	34 a 35.6 EPM	38	38.4
	Más de 36 EPM	22	22.2
	Total	99	100.0
	GRADOS DE ROP	SIN ROP	10
GRADO 0 SIN PLUS		8	8.1
GRADO 0 CON PLUS		2	2.0
GRADO I CON PLUS		6	6.1
GRADO I SIN PLUS		38	38.4
GRADO II CON PLUS		9	9.1
GRADO II SIN PLUS		14	14.1
GRADO III CON PLUS		10	10.1
GRADO IV		1	1.0
GRADO V		1	1.0
Total		99	100.0
TRATAMIENTO DE ROP		VIGILANCIA	87
	ANTIANGIOGÉNICO	11	11.1
	LASER Y ANTIANGIOGÉNICO	1	1.0
	Total	99	100.0

La incidencia de DBP en este grupo de pacientes fue de 90.1, es decir 9 de cada 10 recién nacidos prematuros desarrolló DBP como consecuencia de la prematurez y otros factores.

Tabla 8. DISPLASIA BRONCOPULMONAR			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SI	90	90.9
	NO	9	9.1
	Total	99	100

No se encontró una relación entre el uso de EPO y la edad gestacional ($p=0.23$).

Tabla 9. USO DE ERITROPOYETINA*RANGOS EDAD GESTACIONAL						
		RANGOS EDAD GESTACIONAL				Total
		MENOR 27 SDG	27 A 29.6	30 a 31.6	32 a 34.6	
USO DE EPO	SI	1	35	35	17	88
		100 %	97.2%	83.3%	85.0%	88.9%
	NO	0	1	7	3	11
		0%	2.8%	16.7%	15.0%	11.1%
Total		1	36	42	20	99
		100 %	100 %	100 %	100 %	100%

Se encontró relación entre la edad gestacional y el número de transfusiones de paquetes globulares, ya que el 100% de los recién nacidos menores de 27 semanas se transfundió en más de 3 ocasiones y disminuyó a 25% en los de 32 a 34.6% ($p= 0.003$)

Tabla 10. EDAD GESTACIONAL Y NUMERO DE TRANSFUSIONES						
		RANGOS EDAD GESTACIONAL				Total
		MENOR 27 SDG	27 a 29.6	30 a 31.6	32 a 34.6	
NUMERO DE TRANSFUSIONES	SIN TRANSFUSIONES	0	1	2	4	7
		0%	2.8%	4.8%	20%	7.1%
	1 a 3 TRANSFUSIONES	0	8	22	11	41
		0%	22.2 %	52.4%	55%	41.4%
	>3 TRANSFUSIONES	1	27	18	5	51
	100%	75%	42.9%	25%	51.5%	
Total		1	36	42	20	99
		100%	100%	100%	100%	100%

Se encontró relación entre los días de uso de Ventilación mecánica y la edad gestacional, a menor edad mayor necesidad de días de ventilación mecánica ($p=0.02$).

Tabla 11. RANGO DE EDAD GESTACIONAL / DÍAS DE VM CONVENCIONAL								
			RANGOS EDAD GESTACIONAL				Total	
			MENOR 27 SDG	27 A 29.6	30 a 31.6	32 a 34.6		
DÍAS EN VM CONVENCIONAL	VNI	Recuento	0	1	6	11	18	
		% dentro de RANGOS EDAD GESTACIONAL	0.0%	2.8%	14.3 %	55.0 %	18.2 %	
	1 a 10 días	Recuento	0	8	13	2	23	
		% dentro de RANGOS EDAD GESTACIONAL	0.0%	22.2 %	31.0 %	10.0 %	23.2 %	
	11 a 20 días	Recuento	0	1	4	1	6	
		% dentro de RANGOS EDAD GESTACIONAL	0.0%	2.8%	9.5%	5.0%	6.1%	
	21 a 30 días	Recuento	0	3	2	0	5	
		% dentro de RANGOS EDAD GESTACIONAL	0.0%	8.3%	4.8%	0.0%	5.1%	
	MAS DE 30 días	Recuento	1	23	17	6	47	
		% dentro de RANGOS EDAD GESTACIONAL	100%	63.9 %	40.5 %	30%	47.5 %	
	Total		Recuento	1	36	42	20	99
			% dentro de RANGOS EDAD GESTACIONAL	100%	100%	100%	100%	100%

RELACIÓN ENTRE USO DE EPO Y DESARROLLO DE ROP

No se encontró relación entre el uso de eritropoyetina y desarrollo de ROP OR 0.70 IC 95% 0.82 a 0.95 ($p= 0.23$).

La incidencia de ROP en el grupo de estudio fue de 87.6% Vs 12.4% de incidencia de ROP en el grupo no expuesto. El 100% de los recién nacidos que no desarrollo ROP tuvo antecedente de haber usado eritropoyetina.

12. USO DE ERITROPOYETINA*DESARROLLO DE ROP					
			DESARROLLO DE ROP		Total
			SI	NO	
USO DE ERITROPOYETINA	SI	n	78	10	88
		%	87.6%	100 %	88.9%
	NO	n	11	0	11
		%	12.4%	0%	11.1%
Total		n	89	10	99
		%	100 %	100 %	100 %

Si hubo una relación estadísticamente significativa ($p=0.031$) entre el número de transfusiones y desarrollo de ROP, ya que en aquellos recién nacidos transfundidos en más de 3 ocasiones la ROP fue de 55.1% mientras que los que requirieron de 1 a 3 transfusiones el 37.1% la presentó.

13. NUMERO DE TRANSFUSIONES*DESARROLLO DE ROP					
			DESARROLLO DE ROP		Total
			SI	NO	
NUMERO DE TRANSFUSIONES	SIN TRANSFUSIONES		7	0	7
			7.9%	0.0%	7.1%
	1 a 3 TRANSFUSIONES		33	8	41
			37.1%	80.0%	41.4%
MÁS DE 3 TRANSFUSIONES		49	2	51	
		55.1%	20.0%	51.5%	
Total			89	10	99
			100%	100%	100%

Se observó una relación significativa entre el uso de EPO y el número de transfusiones, ya que aun con el uso de EPO el 94.1% de los recién nacidos terminó transfundiéndose en más de 3 ocasiones ($p=0.014$)

14. USO DE ERITROPOYETINA*NUMERO DE TRANSFUSIONES					
		NUMERO DE TRANSFUSIONES			Total
		SIN TRANSFUSIONES	1 A 3 TRANSFUSIONES	MÁS DE 3 TRANSFUSIONES	
USO DE EPO	SI	4	36	48	88
		57.1%	87.8%	94.1%	88.9%
	NO	3	5	3	11
		42.9%	12.2%	5.9%	11.1%
Total		7	41	51	99
		100%	100%	100%	100%

VENTILACIÓN Y ROP

Se encontró relación entre los días totales de uso de oxígeno y el desarrollo de ROP, ya que 83.1% los recién nacidos que desarrollaron ROP utilizó oxígeno por más de 40 días ($p=0.003$).

15. DESARROLLO DE ROP Y DÍAS TOTALES DE O2					
		DESARROLLO DE ROP		Total	
		SI	NO		
DÍAS TOTALES DE USO O2	1 A 10 días	1	0	1	
		1.1%	0%	1.0%	
	11 A 20 días	3	0	3	
		3.4%	0%	3.0%	
	21 A 30 días	4	4	8	
		4.5%	40.0%	8.1%	
	31 a 40 días	7	1	8	
7.9%		10.0%	8.1%		
más de 40 días	74	5	79		
	83.1%	50%	79.8%		
Total		89	10	99	
		100%	100%	100%	

Finalmente se realizó análisis multivariado en búsqueda de factores de riesgo

TABLA 16. OTRAS CORRELACIÓN	p valor
USO DE EPO/EDAD GESTACIONAL	0.23
DURACIÓN DE TX CON EPO/ EDAD GESTACIONAL	0.09
VENTILACIÓN MECÁNICA/EDAD GESTACIONAL	0.00
EDAD GESTACIONAL/ FIO2 MÁXIMO UTILIZADO	0.027
EDAD GESTACIONAL/ROP	0.62
DÍAS TOTALES DE OXIGENO EN FASE II/ROP	0.75
FASE MÁXIMA DE VENTILACIÓN Y DESARROLLO DE ROP	0.39
DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA CONVENCIONAL/ ROP	0.021
DÍAS TOTALES DE OXÍGENO Y DPB	0.00
FASE MÁXIMA VENTILATORIA/ DPB	0.00
EDAD GESTACIONAL Y MODALIDAD DE VENTILACIÓN MÁXIMA UTILIZADA	0.00
FASE I DE VENTILACIÓN (CAMPANA CEFÁLICA/DBP)	0.82
FASE I DE VENTILACIÓN Y ROP	0.82
FASE II DE VENTILACIÓN/ DPB	0.49
VAFO/ ROP	0.77
FIO2 MÁXIMO UTILIZADO/ ROP	0.21
FIO2/ DPB	0.042

DISCUSIÓN

En este estudio se concluyó que no existe relación entre la administración de EPO y el desarrollo de ROP al igual que lo reportado en otro estudio retrospectivo, realizado por MD Kim Chi T.Bui y cols, con análisis de datos en el Sur de California, el análisis no demostró una asociación entre el tratamiento con EPO y desarrollo de ROP con necesidad de tratamiento.³⁰

La administración de EPO en otro estudio realizado por Huiqing Sun y cols en la unidad de cuidados intensivos en Zhengzhou, China, con dosis para prevenir la anemia del prematuro, se observó que la administración repetida de dosis bajas de EPO no tuvo una influencia significativa en el desarrollo de ROP,²⁹ comparado con nuestro estudio, las dosis y la vía de administración de EPO fueron similares.

En otro estudio realizado en Seattle, entre 2013-2016, por M.D Dennis E. Mayock y cols, se incluyeron 941 recién nacidos de entre 24 y 27 semanas de gestación, se asignaron de manera aleatoria a recibir dosis de 1 000 unidades/Kg de EPO o placebo por vía endovenosa durante 6 dosis seguidos de inyecciones subcutáneas o simuladas de 400 U/kg de EPO tres veces por semanas hasta las 32 semanas postmenstrual, de los 845 pacientes que se sometieron a un examen oftalmológico, 503 se les diagnosticó ROP con la misma incidencia y gravedad entre los grupos de tratamiento, por lo tanto se llegó a la conclusión que dosis altas tempranas de EPO seguidas de dosis de mantenimiento no aumentaban el riesgo de ROP, en nuestro estudio se consideró dosis de aplicación por 6 semanas en promedio de EPO subcutáneo a dosis de 1 000 UI/Kg/Semana repartido en 3 dosis cada tercer día, obteniendo el mismo resultado las dosis de EPO no aumentaron el riesgo de ROP, no se encontró una relación significativa.³¹

En otro estudio tipo meta-análisis donde se utilizaron bases de datos en búsquedas bibliográficas en PubMed, se incluyeron 14 estudios en donde se incluyeron 3 484 recién nacidos prematuros, con un total de 563 de 1 221 recién nacidos tratados con EPO tuvieron ROP en un 46.1%, frente a 420 de 1,134 recién nacidos sin EPO, por lo que no se encontraron diferencias significativas en el riesgo

de ROP entre los dos grupos, por lo cual los resultados obtenidos se suman a este resultado al no encontrar relación entre la administración de EPO y el desarrollo de ROP.

En este estudio se demostró que el número de transfusiones está relacionado con mayor porcentaje de desarrollo de ROP, dado el tipo de hemoglobina transfundida en los paquetes globulares y al no ser tan afín al oxígeno como la hemoglobina fetal, se conoce como medida preventiva de ROP el disminuir el número de transfusiones.¹⁸

En cuanto al uso de oxígeno no se encontró relación entre el FiO_2 máximo administrado y el desarrollo de ROP, esto no concuerda con lo reportado en la literatura dado que el exceso de oxígeno refleja daño en la retina, por lo cual se recomienda la dosificación cuidadosa de la administración de oxígeno suplementario.³³

Si bien no se encontró relación entre el FiO_2 máximo administrado, si se observó relación entre los días totales de oxígeno y el desarrollo de ROP, una relación a favor del desarrollo de ROP en pacientes con más días de uso de oxígeno así como uso de ventilación mecánica y desarrollo de ROP. Siendo más significativo en los pacientes con uso de oxígeno más de 40 días, lo cual concuerda con la literatura los estudios analizados por el instituto nacional de perinatología, donde compararon el retiro temprano vs el tardío del CPAP en recién nacidos, apoyan que suspender el CPAP entre las 6 y las 24 horas de estabilidad clínica y gasométrica es la mejor estrategia de retiro, prolongar la estancia del CPAP no mejora el porcentaje de éxito / falla del retiro inicial, el objetivo del retiro de oxígeno es con la intención de evitar los efectos nocivos del mismo.^{18,20.}

CONCLUSIONES

- No se encontró relación entre el uso de EPO y desarrollo de ROP, por lo tanto, no se considera factor de riesgo al menos en este estudio.
- Al igual que lo reporta la literatura se encontró en este estudio que el uso prolongado de oxígeno, así como la ventilación mecánica invasiva son causa efecto en el desarrollo de ROP
- En la búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo se encontró que aquellos recién nacidos que fueron transfundidos en más de 3 ocasiones desarrollaron significativamente más ROP.
- Este estudio demostró que no existe uniformidad de criterio en el personal médico sobre el uso de EPO tanto en la finalidad de esta, así como la duración del tratamiento.
- Este estudio demostró que el uso de EPO no disminuyó el número de transfusiones en los recién nacidos.

BIBLIOGRAFÍAS

- 1.- Secretaria de Salud. (2015). Detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención. México, D.F.: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.
- 2.- Cauich-Aragón, L. M., De la Fuente-Torres, M.A., Sánchez-Buenfil, E., y Farías-Cid, R. (2017). Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México. Período 2005 a 2014. *Perinatol Reprod Hum.*, 31(1), 21-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.001>
- 3.- Beauge-Valeriano, B., Segura-Prevot, R., Díaz-Matos, M., Fuentes-Fernández, Y., y Baglán-Bobadilla, N. (2015). Incidencia y condiciones asociadas a retinopatía de la prematuridad. *Rev Inf Cient.* 93(5). 1098-1109
- 4.- Ahn, Y. J., Hong, K. E., Yum, H. R., Lee, J. H., Kim, K. S., Youn, Y. A., y Park, S.H. (2017). Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye*, 31, 924–930. doi:10.1038
- 5.- Orozco-Gómez, L. P., Flores-Carmona, I., Hernández-Salazar, L., Minguez-Lorenzo, K., Rojas-Morales, K. I., y Medina-Díaz, J. C. (2019). Incidencia de retinopatía del prematuro en pacientes producto de embarazos múltiples concebidos en forma natural y mediante técnicas de reproducción asistida. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 93(3). 117-124. doi: 10.24875/RMO.M19000066
- 6.- Gerull, R., Brauer, V., Bassler, D., Laubscher, B., Pfister, R. E., Nelle, M.,... y Swiss Neonatal Network & Follow-up Group. (2017). Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and ROP treatment in Switzerland 2006–2015: a population-based analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 103, F337-F342. doi: 10.1136/archdischild-2017-313574

- 7.- Medina-Valentón, E., Salgado-López, D. G., y López-Morales, C. M. (2016). Retinopatía del prematuro en un hospital de segundo nivel en México. *Revista Mexicana de PEDIATRÍA*. 83(3). 80-84.
- 8.- Neita-Niño, A. L., Rivera-Rueda, M. A., Fernández-Carrocerá, L. A., Granados-Cepeda, M. L., Coronado-Zarco, I. A., y Cardona-Pérez J. A. (2017). Reanimación neonatal en prematuros de 27 a 30 semanas de gestación, con determinación de requerimientos de oxígeno, porcentaje de saturación y su relación con la morbilidad neonatal. *Perinatología y reproducción humana*. 31(4). 202-208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.03.004>
- 9.- Rivera-Rueda, M. A., Fernández-Carrocerá, L. A., Michel-Macías, C., Carrera-Muiños, S., Arroyo-Cabrales, L. M., Coronado-Zarco, I. A., y Cardona-Pérez, J. A. (2017). Morbilidad y mortalidad de neonatos < 1,500 g ingresados a la UCIN de un hospital de tercer nivel de atención. *Perinatología y Reproducción Humana*. 31(4).163-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.03.009>
- 10.- Yllescas-Medranoa, E., Lara-Barbosa, S. V., Fernández-Carrocerá, L. A., Cordero-González, G., y Carrera-Muiños S. (2017). Efecto de los esteroides posnatales en el neurodesarrollo en recién nacidos ventilados \leq de 1,500 g. *Perinatol Reprod Hum.*, 31(1), 16-20. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.008>
- 11.- García, H., González-Cabello, H., Soriano-Beltrán, C. A., Soto-Dávila, M. A., Vázquez-Lara, Y., y Hernández-Galván, C. (2018). Frecuencia y gravedad de la retinopatía del prematuro en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Gac Med Mex*. 154. 561-568. Doi: 10.24875/GMM.18004145
- 12.- Kintanar-Quimson, S. (2015). Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal Network*. 34(5). 284- 287. doi: <http://dx.doi.org/10.1891/0730-0832.34.5.284>
- 13.- Organización Panamericana de la Salud. (2018). Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad. Versión resumida 2017. Washington, D.C.: OPS.

- 14.- Sosa-López, S., Zepeda-Romero, L. C., Limón-Villalpando, S., Valle-Delgado, E., González-Barrientos, Y. G., Sedano-Alcaraz, A. J.,... Ordoñez-Cárdenas, M. (2016). Distribución del tipo de tratamiento para retinopatía del prematuro en UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. *Revista Médica MD*, 7(4):235-239.
- 15.- Garza-Cantú, D., Sánchez-Álvarez, S., Palacios-Barragán, D. R., y Palacios-Saucedo, G. C. (2017). Asociación de la hemorragia prerretiniana con la presencia y la gravedad de la retinopatía del prematuro en pacientes de alto riesgo. *Gac Med Mex*, 153, 818-823. doi: //dx.doi.org/10.24875/6MM.17003107
- 16.- Cayabyab, R., y Ramanathan, R. (2016). Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*. 109. 369–376. doi: 10.1159/000444901
- 17.- Rivera, J. C., Holm, M., Austeng, D., Morken, T. S., Zhou, T., Beaudry-Richard, A.,... y Chemtob, S. (2017). Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *Journal of Neuroinflammation*. 141(165). 1-14. doi: 10.1186/s12974-017-0943-1
- 18.- Galina, L. A., Sánchez, C., y Mansilla, M. C. (2018). Retinopatía del prematuro. *Oftalmología Clínica y Experimental*. 11(3). 69-80.
- 19.- Cordero-González, G., Santillán-Briseño, V., Carrera-Muiños, S., Corral-Kassiana, E., y Fernández-Carrocer, L. A. (2016). Estrategias de ventilación a favor de la neuroprotección: ¿qué podemos hacer?. *Perinatal Reprod Hum.*, 30(3), 130-137. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2016.10.006
- 20.- Cordero-González, G., Betanzos, L., Echániz-Avilés, M. O. L., Yllescas-Medrano, E., Carrera-Muiños, S., y Fernández-Carrocer, L. A. (2016). Retiro temprano vs. Tardío del CPAP en recién nacidos prematuros de 26-30 semanas de gestación con antecedente de síndrome de dificultad respiratoria y aplicación

de surfactante. *Perinatología y reproducción humana*. 30(3). 122-126. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2016.10.004>

21.- Fang, J.L., Sorita, A., Carey, W.A., Colby, C.E., Murad, M.H., y Alahdab, F. (2016). Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 137 (4). 1-15. doi: 10.1542/peds.2015-3387

22.- Zepeda-Romero, L. C., Meza-Anguiano, A., y Gutiérrez-Padilla, J. A. (2017). Retinitis en “sal y pimienta” y retinopatía del prematuro. *Revista Médica MD*. 8(4).191-194.

23.- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2016). Detección oportuna de alteraciones visuales en el recién nacido y lactante en el primer nivel de atención. México, D.F.: IMSS

24.- Zepeda-Romero, L. C., Gutiérrez-Padilla, J. A., Aguilar-Rodríguez, F., Muñoz-Ruvalcaba, D. K., Pérez Rulfo-Ibarra, D., Márquez-González, R. M., y Aguilar-Jiménez, I. S. (2017). Cambios en polo posterior en retinopatía del prematuro avanzada: serie de casos. *Revista Médica MD*, 8(4), 159-164.

25.- Lolas, M., Tuma, A., Zanolli, M., Agurto, R., Stevenson, R., y Ossandón, D. (2017). Resultados anatómicos y refractivos en pacientes tratados por retinopatía del prematuro. *Archivos de la sociedad española de oftalmología*. 92(10). 472-476. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ofal.2016.12.007>

26.- Martínez-García, S. M., Hernández- Da Mota, S. E., Rubio- Rangel, A., Rojas-Flores, I., Vieyra-López, M. E., Martínez-Castellanos, M. A.,...Gómez-García, A. (2017). Neurodesarrollo en pacientes con retinopatía del prematuro tratados con bevacizumab intravítreo. Serie de casos. *Cirugía y Cirujanos*, 85(6), 478- 484. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.031>

27.-Kana, H., Mayet, I., Soma, D., Dawood-Alli, H., y Biddulph, S. (2017). The efficacy of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor as primary treatment

of retinopathy of prematurity: Experience from a tertiary hospital. *S Afr Med J*. 107(3). 215-218. doi:10.7196/SAMJ.2017.v107i3.11080

28.- Kang, H. G., Choi, E. Y., Byeon, S. H., Kim, S. S., Koh, H. J., Lee, S. C., y Kim, M. (2018). Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Retinopathy of Prematurity: Efficacy, Safety, and Anatomical Outcomes. *Korean J Ophthalmol*, 32(6), 451-458. doi: <https://doi.org/10.3341/kjo.2018.0011>

29. Sun, H. Song, J. Kang, W. Wang Y, Sun, X. Effect of early prophylactic low-dose recombinente human erythropoietin on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *Journal of translational medicine* 18:397. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02562-y>

29. Sun, H., Song, J., Kang, W., Wang, Y., Sun, X., Zhou, C., Xiong, H., Xu, F., Li, M., Zhang, X., Yu, Z., Peng, X., Li, B., Xu, Y., Xing, S., Wang, X., y Zhu, C. (2020). Effect of early prophylactic low-dose recombinant human erythropoietin on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *Translational Medicine*. 18 (397). doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02562-y>

30. Kim, T. B., Nguyen, M., Ellenhorn N., Truong, H., Abbasi, A., Watson, T., Villosis, M., Buchanan, J., y Chen, Q. (2021). Erythropoietin is not a risk factor for severe retinopathy of prematurity among high risk preterm infants. *Early Human Development* 161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.105440>

31. Mayock, D., Xie, Z., Comstock, B. A., Heagerty, P. J., y Juul, S. E. (2020). High Dose Erythropoietin in ELGANs does not Alter Risk of Retinopathy of Prematurity. *Neonatology*. 117(5): 650–657. doi:10.1159/000511262.

32. Aranda J. V., Qu, J., Valencia, J. V., y Beharry, K. D., (2019). PHARMACOLOGIC INTERVENTIONS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF RETINOPATHY OF PREMATUREITY. *Seminars in Perinatology*. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.05.009>

33. Xu, X. J., Huang, H. Y., y Chen, H. L. (2014). Erythropoietin and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Eur J Pediatr. doi: DOI <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2332-4>

34. Rodriguez, S.,Ells, A., Blair, M., Shah, P., Harper, 3rd A., Martinez, M., Prakalapakorn, G., Denis,. E. Lusobya, R., Greenwald, M., Isenberg, S., Lambert S,. Veuchar, Y,. Namakula, L., Namakula A,. Retinopathy of prematurity in the 21 st century and the complex impact of supplemental oxygen. Journal of Clinical Medicine, 2023 12,1228. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12931228>

