

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**MULTITRANSFUNDIDOS, UN FACTOR DE RIESGO
INDEPENDIENTE PARA RETINOPATIA DE LA
PREMATURIDAD SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL
HOSPITAL DOS DE MAYO 2017**



PRESENTADO POR
NEIDE ROSARIO ZEGARRA ESPINOZA

ASESORA
DRA. ROSA GUTARRA VÍLCHEZ

TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA

LIMA, PERÚ
2017



CC BY-NC-ND

Reconocimiento – No comercial – Sin obra derivada

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**MULTITRANSFUNDIDOS, UN FACTOR DE RIESGO
INDEPENDIENTE PARA RETINOPATIA DE LA
PREMATURIDAD SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL
HOSPITAL DOS DE MAYO 2017**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
MEDICINA CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA**

**PRESENTADA POR
NEIDE ROSARIO ZEGARRA ESPINOZA**

**ASESORA
DRA. ROSA GUTARRA VÍLCHEZ**

**LIMA, PERÚ
2017**

JURADO

Presidente: Dr. Paul Rubén Alfaro Fernández

Miembro: Dr. Hugo Elfrend Rojas Olivera

Miembro: Mgtr. Doris Otilia Medina Escobar

A mi querida hija, Alexa Marianne, quien con su nacimiento dio color a mi vida y es mi fortaleza y mayor motivación para lograr nuevas metas

A Nahuel, mi esposo, quien ha sabido darme, constantemente, su apoyo y esas palabras de aliento en el momento oportuno

A mis padres, quienes me enseñaron a ser fuerte frente a las adversidades e inculcarme valores y principios para la vida

AGRADECIMIENTO

A Dios, por permitirme también, crecer en mi vida profesional y poner en mi camino tan maravillosas personas que me ayudan a seguir adelante.

A mi familia, por comprender todas las ausencias, los esfuerzos, las privaciones que ha conllevado culminar esta tesis.

A la doctora, Rosa Gutarra Vílchez, por su inmejorable asesoría en este trabajo, su apoyo, paciencia, dedicación y constante colaboración y disponibilidad.

A mis maestros, quienes han sabido despertar en mí la inquietud para investigar; a mis colegas, quienes me han atendido por cualquier duda que me ha surgido facilitándome el trabajo y siempre con esa actitud de acogida y calidad humana que los caracteriza.

A los médicos, enfermeras y técnicas de Servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo por su labor y dedicación a los prematuros.

ÍNDICE

Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Resumen	vii
Abstract	viii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	6
1.1 Antecedentes	6
1.2 Bases teóricas	12
1.3 Definición de términos básicos	20
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	22
2.1 Formulación de la hipótesis	22
2.2 Variables y su operacionalización	22
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	25
3.1 Tipo y diseño	25
3.2 Diseño muestral	25

3.3 Procedimiento de recolección de datos	27
3.4 Procesamiento y análisis de datos	27
3.5 Aspectos éticos	27
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	28
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	39
RECOMENDACIONES	40
FUENTES DE INFORMACIÓN	41
ANEXOS	
1. Ficha de recolección de datos	

RESUMEN

El objetivo fue determinar si ser prematuro multitransfundido es un factor de riesgo independiente para desarrollar ROP y relacionar la severidad de ROP con el volumen transfundido. Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo que analizó dos cohortes de prematuros multitransfundidos y no multitransfundidos. La población en estudio, prematuros vivos menores de 34 semanas de edad gestacional y menor de 2000 g de peso al nacer en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo. La muestra calculada fue 140 para un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, para detectar un riesgo relativo mínimo de 2 y si la tasa de enfermos en el grupo de no expuestos es del 0,18 con una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%. Se realizó análisis de regresión logística multivariada para un p valor menor de 0,05 y un intervalo de confianza del 95%. Se estudiaron dos cohortes de 62 prematuros; de la población estudiada 41,1% desarrollaron ROP, esto incremento a 51,6% entre los multitransfundidos. Luego del análisis de regresión multivariada, se determinó que ser prematuro multitransfundido es, al parecer un factor de riesgo independiente para desarrollar ROP, toda vez que el riesgo incremento de OR 2,414 IC 95% (IC 95%: 1,158-5,032) a un ORa 3,02 (IC95:1.471-6.968). En relación a la severidad de retinopatía de la prematuridad con mayor volumen transfundido, se encontró que existe asociación ($p= 0,000$). En conclusión, ser multitransfundido es un factor de riesgo independiente para desarrollar ROP en pacientes prematuros menores de 34 semanas y/o < 2000 g, hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años.

Palabras clave: Retinopatía de la prematuridad, multitransfundido.

ABSTRACT

The aim was to determine whether being multitransfused prematurely is an independent risk factor for developing ROP and relating the severity of ROP to the transfused volume. An observational, longitudinal, retrospective, comparative study was performed that analyzed two cohorts of multitransfused and non-multitransfused premature infants. The study population, preterm live <34 weeks of gestational age and less than 2,000 g of birth weight in the service of Neonatology of the National Hospital Dos de Mayo. The calculated sample was 140 for an alpha risk of 0,05 and a beta risk of 0,2 in a bilateral contrast, to detect a minimum relative risk of 2 and if the rate of patients in the non-exposed group is 0.18 with a loss rate of 20%. Multivariate logistic regression analysis was performed for p less than 0,05 and a 95% confidence interval. Two cohorts of 62 preterm infants were studied, 41,1% developed ROP, this increased to 51,6% among multi-transfusions. After the multivariate regression analysis, it was determined that being multitransfused prematurity is apparently an independent risk factor for developing ROP, since the risk increased from OR 2,414 95% (95% CI: 1,158-5,032) to a ORa 3,02 (CI 95: 1,471-6,968). In relation to the severity of retinopathy of prematurity with greater volume transfused it was found that there is association (p 0,000). In conclusion, being multitransfused is an independent risk factor for developing ROP in premature patients younger than 34 weeks and / or <2000 g, hospitalized at the Neonatology department of Dos de Mayo Hospital in the last 10 years.

Keywords: Retinopathy of prematurity, multitransfused.

INTRODUCCIÓN

La principal causa de ceguera infantil prevenible es la retinopatía del prematuro (ROP), una enfermedad ocular que ocurre como resultado de una alteración de la vasculogénesis de la retina que puede llevar a pérdida total o parcial de la visión.¹ Embriológicamente, el suministro de sangre a la retina comienza a las 16 semanas, en el nervio óptico, y los vasos sanguíneos se desarrollan desde ese punto, hacia los bordes de la retina y se produce un desarrollo rápido del ojo durante la semana 28 a la 40 de edad gestacional. En el prematuro, este crecimiento normal de los vasos sanguíneos se detienen y, según su evolución, vasos anormales producen una cicatriz de tejido fibroso desprendiendo la retina, y, pueden producir ceguera.²

Son los prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacer los principalmente afectados son menores de 32 semanas de edad gestacional.² En 1942, Theodore Terry hizo la primera descripción de la enfermedad y la relacionó con recién nacidos prematuros. En 1951, Kate Campbell la asoció con la exposición a oxigenoterapia³ y seguidamente otros autores, en esta misma década, observaron mejor el desarrollo de la enfermedad y consiguieron diferenciarla de otras enfermedades del vítreo.² En 1948, en los Estados Unidos, la ROP fue responsable del 30% de las causas de amaurosis observadas en los niños preescolares.⁴

Se considera una prioridad, a nivel mundial, prevenir la ceguera; los reportes señalan que 60 000 niños se quedan ciegos debido a la retinopatía; de estos 42% viven en América Latina.¹ Gracias a los avances de la tecnología, ha aumentado la sobrevivencia de prematuros cada vez más pequeños y menor peso, por lo tanto las complicaciones como ROP incrementarán.^{3,6,7} Estudios internacionales señalan que la incidencia de la retinopatía varía de acuerdo al nivel de desarrollo socioeconómico de los países, así, se presenta en un 25% en menores de 1500 g o de 32 semanas se describen en Chile, Argentina y Brasil.⁵

Otro estudio en Latinoamérica reportó incidencia hasta del 82% en Nicaragua; 71%, en Chile; 70%, en Perú; 62%, en Brasil y Colombia; 49%, en Guatemala; 28%, en México; 26%, en Cuba y Argentina y 14%, en Bolivia. De estos, entre el 80 a 90% de ROP leve remiten espontáneamente.^{3, 5} En países en vías de desarrollo, recién nacidos más grandes y más maduros están desarrollando retinopatía del prematuro.⁵

Actualmente, las unidades de cuidados intensivos, en el Perú, tienen una distribución muy variable en cuanto a nivel tecnológico de su equipamiento, lo que ha permitido según las localidades y nivel tecnológico mayor supervivencia de prematuros menores de 1500 gramos, lo que aumenta, por ende, el riesgo a desarrollar ROP. En un estudio que se realizó entre 1998 y 2001, en el Instituto de Salud del Niño de Lima, se reportó que el 44,9% de casos de ceguera infantil se debió a enfermedades perinatales.⁹ En otros países, como Colombia, por ejemplo, el 33,8% de ingresos por ceguera infantil en el Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca se debió a ROP.⁵ En el Instituto Especializado Materno Perinatal, en el año 2003, la incidencia de ROP de cualquier grado en la población de sobrevivientes nacidos con un peso menor de 1500 g al nacer fue de 70,6% (5,45 x 1000 nacidos vivos); alta en relación a otros países.^{5,9}

Por otro lado, durante sus primeras semanas de vida, ¹¹⁻¹³ los prematuros requieren múltiples transfusiones. La principal y grave complicación de la prematuridad incluyen broncopulmonar displasia (BPD), y en menor incidencia de retinopatía del prematuro (ROP), hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrotizante (NEC). Muchos estudios han demostrado correlación entre la recepción de las transfusiones de sangre y el desarrollo de estas condiciones.^{5,6} Sin embargo, pocos han sido capaces de proporcionar pruebas sólidas de que la recepción de transfusiones de sangre es un factor riesgo independiente en el desarrollo de estas enfermedades, aunque algunos estudios más recientes han proporcionado una mejor evidencia que la transfusión es un factor riesgo

independiente de NEC⁷ y hemorragia intraventricular.⁸ Esta falta de coherencia está probablemente relacionado con la naturaleza multifactorial de estas condiciones, la naturaleza multifactorial de las consecuencias de la recepción de transfusiones,⁶ y el hecho de que los bebés más pequeños y más enfermos son los más propensos a recibir transfusiones de sangre. Esto hace que sea difícil de desentrañar los riesgos relativos de los muchos factores que intervienen.⁴

Las investigaciones han proporcionado una fuerte evidencia para sugerir que un importante contribuyente a la morbilidad relacionada con la transfusión de estos bebés prematuros es el estrés oxidativo en los paquetes a transfundir,⁶ la sobrecarga de hierro proveniente de glóbulos rojos rotos y la falta de maduración de sistemas antioxidantes en estos prematuros.⁹ Investigaciones han determinado hierro no unido a transferrina en plasma de cordón de recién nacidos prematuros, siendo este hierro un potente promotor redox para la formación de especies de oxígeno altamente reactivos, por ejemplo, en presencia de hierro redox activo, el ácido ascórbico (AA) puede actuar como un pro-oxidante in vitro y contribuir a la formación de radicales hidroxilo.¹⁰ El ensayo con la bleomicina solo detecta hierro libre y no hierro unido a las proteínas de unión a hierro y de almacenamiento específico, tales como la transferrina, ferritina y la hemoglobina o enzimas como la catalasa.^{10,11}

Por lo tanto, el ensayo con bleomicina no detecta en el plasma de adultos sanos las formas de hierro libre y las cantidades de hemoderivados a transfundir provienen de donantes adultos.¹⁶ Este es un concepto que no se opone a otros aspectos de la lesión de almacenamiento;^{11,13} pero en la actualidad parece ser una buena vinculación entre la fisiología conocida del bebé prematuro y los efectos de transfundir hemoderivados. Por otro lado, el volutrauma también puede contribuir a la ROP. La mayoría de los estudios sugieren nuevamente que la sobrecarga de hierro debido a la ruptura de glóbulos rojos, el estrés oxidativo secundario, y un sistema antioxidante inmaduro juegan un rol importante en ROP.^{14,15} Además, el aumento de la entrega de O₂ a una retina vascular en

desarrollo, después de una transfusión con glóbulos rojos de adultos puede perjudicar la función de los factores de crecimiento que regulan la vascularización de la retina.¹⁴

Las directrices sugeridas por la Academia Americana de Pediatría, la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo y la Academia Americana de Oftalmología recomienda la evaluación por ROP de todos los recién nacidos con peso al nacer < 1500 g de peso o la edad gestacional de 32 semanas. La Asociación Británica para Medicina Perinatal y el Colegio de Oftalmólogos recomiendan realizar la prueba a todos los recién nacidos < 1500 g de peso al nacer; la evaluación temprana el paso más importante en el manejo de ROP para mejorar el pronóstico visual, el tratamiento actual es efectivo en alterar el curso de ROP y prevenir la ceguera sin embargo, estas directrices pueden no ser apropiados para otras partes del mundo, ya que la experiencia local de ROP puede dictar directrices diferentes por esta razón es necesario hallar más datos locales y actuales que nos permitan a largo plazo modificar el impacto social y económico que representa su prevención y manejo adecuado además que servirá de base para futuros estudios e incluso para hacer una valoración costo resultado.

En este contexto, se planteó el objetivo de determinar si ser prematuro multitransfundido es un factor de riesgo independiente para desarrollar ROP en pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años; además, se planteó como objetivos específicos relacionar la severidad de retinopatía de la prematuridad y el volumen transfundido y caracterizar otros factores asociados a ROP en prematuros hospitalizados en el servicio de neonatología del hospital Dos de Mayo durante el periodo de estudio que servirá como base para futuras investigaciones en pacientes multitransfundido y reorientar los procesos involucrados como son la transfusión de hemoderivados, la detección temprana de ROP, el manejo y seguimiento adecuado de estos casos, para que de esta forma mejore el pronóstico visual y disminuya la ceguera en la infancia considerada una prioridad por ser un problema de salud en

América Latina y, por tanto, gran carga psicológica, social y económica para la sociedad.

Se realizó una investigación de enfoque cuantitativo, con un diseño observacional, longitudinal, retrospectivo que compara dos cohortes de prematuros multitransfundido y no multitransfundido. La muestra está constituida por recién nacidos prematuros hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo en los últimos diez años, resultado de una selección no probabilística.

El trabajo de tesis consta de cinco capítulos. El primero muestra el antecedente y bases teóricas del tema, el segundo plantea la hipótesis con sus respectivas variables, el tercero explica la metodología seguida en comprobar las hipótesis planteadas. El cuarto capítulo presenta los resultados obtenidos y, en el quinto, estos resultados son comparados con los existentes a nivel mundial y nacional.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

En el año 2006, se desarrolló una investigación de tipo correlacional y diseño cohorte retrospectiva que incluyó como población de estudio, prematuros hospitalizados en la UCI neonatal de ≤ 34 semanas de edad gestacional al nacer con un seguimiento de 43 semanas postnatal. Cuyo objetivo fue evaluar los factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía de la prematuridad leve y grave. Se clasificó en tres grupos: grupo A, sin retinopatía; grupo B, con estadio 1 o 2 (ROP leve) y el grupo C, a pacientes que progresaron a la etapa moderada o grave (ROP grave) y que fueron tratados; mediante una revisión retrospectiva de los registros y un análisis de regresión logística, la investigación determinó el peso al nacer (BW) ($p = 0,019$) y el síndrome de dificultad respiratoria ($p = 0,029$) como factores significativos de riesgo independientes para el desarrollo de la etapa 1 y 2 de ROP, con BW ($p < 0,0001$) como un riesgo significativo independiente factor para el avance a la etapa 3 ROP. También se encontró volumen total de la transfusión de sangre y la duración de la ventilación artificial para ser factores de riesgo con altas tasas de estadio 3 ROP. Concluye, entonces, que en el grupo C, BW ≤ 1000 g ($p = 0,0002$) y la edad gestacional ≤ 28 semanas ($p < 0,0001$) fueron importantes factores de riesgo asociados con mayores tasas de ROP.²¹

En el año 2004, se desarrolló una investigación de tipo analítico y diseño longitudinal correlacional de cohorte prospectiva. Hicieron un seguimiento de veinte prematuros saludables de $28,2 \pm 2,2$ semanas en promedio y peso 1047 ± 230 g, quienes fueron transfundidos por anemia de la prematuridad con el objetivo de confirmar el incremento de hierro no unido a la transferrina (NTBI) luego de transfundir paquete globular y valorar su asociación con el incremento del estrés oxidativo. La investigación determinó luego de medir la concentración de hierro no unido a la transferrina en suero, luego de la transfundir 38,6 ml paquete globular durante 5,8 horas, a una media de edad de 43,3 días, midió también

hidroperóxidos totales (TH), y los grupos SH de proteínas, con el objeto de determinar la capacidad total del plasma para capturar radicales, y encontró un incremento de la concentración de la hemoglobina de 9,2 a 14,6 g/l; así mismo, la concentración de hierro no unido a la transferrina después de la transfusión fue significativamente más alto 0,43 (0,45) v 2,03 (1,31) $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,001$), mientras que la concentración de hidroperóxidos totales y los grupos de SH de proteínas y por tanto la capacidad del plasma para capturar radicales permaneció sin cambios. Se comprobó, entonces, que no está asociado con cambios significativos en el estrés oxidativo.²³

En el año 2001, se realizó una investigación de tipo correlacional y diseño de cohorte, con una población de recién nacidos que incluyó veintiún recién nacidos prematuros con una edad gestacional al nacer y el peso medio de 27 semanas y 1021 g, respectivamente, para investigar, el nivel de hierro no unido a la transferrina que tiene potencial de promover la generación de especies reactivas del oxígeno, y su estado redox en el plasma de prematuros inmediatamente antes y después de la transfusión de hematíes para ello se midió la concentración plasmática de hierro total detectable bleomicina (BDI) y también el hierro ferroso (Fe (2+)). La investigación encontró que dieciséis de los 21 niños desarrollaron ROP y / o displasia broncopulmonar, incluso antes de la transfusión de sangre, BDI fue detectable en un tercio de las muestras de sangre, y todos menos una muestra tenía actividad hierro ferroso.

Después de la transfusión, tanto la actividad hierro ferroso y BDI se incrementaron significativamente, en contraste con la situación de recién nacidos a término. La concentración de ácido ascórbico (AA) en plasma se redujo significativamente después de la transfusión de sangre, mientras que el nivel de su producto de oxidación, ácido dehidroascórbico (DHAA), se incrementó significativamente en comparación con antes de la transfusión. La actividad de ferroxidasa plasmática, que convierte el hierro del ferroso al estado férrico, se redujo apreciablemente en

los recién nacidos prematuros. Por tanto, el hierro plasmático no unido a transferrina fue significativamente mayor en los recién nacidos prematuros después de la transfusión de sangre y existía en parte en la forma ferrosa, debido a la baja actividad de ferroxidasa y la falta de reducción de hierro férrico (Fe (3+)) por el ácido ascórbico. Este hallazgo era específico para niños prematuros y no se observó en recién nacidos a término después de la transfusión de sangre. Concluye, entonces, que el hierro libre no unido a la transferrina puede catalizar la generación de especies reactivas de oxígeno, que pueden ser responsables de la asociación clínica de la transfusión de sangre con ROP y la EPC.²⁴

En el año 2006, con el propósito de determinar los riesgos y beneficios asociados con la transfusión de glóbulos rojos empaquetados (PRBCs) en los recién nacidos extremadamente bajo peso al nacer (EBPN), se realizó una revisión retrospectiva de todos los RNEBP ingresados en la UCIN en 2006; se documentó la información sobre el aumento de peso, apnea, la frecuencia cardíaca, información a cerca de la asistencia respiratoria durante dos días anteriores, en el mismo día y tres días después de la transfusión. De los 60 niños de MBPN ingresados en la UCIN en el año 2006, el 78% recibió transfusiones de paquete globular. Las transfusiones no se asociaron con mejorar el aumento de peso, apnea, o las necesidades de ventilación/oxígeno. Sin embargo, ellos se asociaron con un mayor riesgo de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, y el uso de diuréticos ($P < 0,05$). No se encontró asociación entre las transfusiones y la sepsis, retinopatía del prematuro o el uso de eritropoyetina.³⁷

En el año 2012, se realizó un estudio descriptivo transversal realizado en Honduras, en el Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas- San Pedro Sula, donde la tasa de natalidad es la más alta de la región supera los 7000 nacidos vivos, y de estos, 21% nacen prematuros. Su objetivo fue determinar la frecuencia de retinopatía del prematuro y promover la prevención de ceguera por esta causa. Luego de un estudio exploratorio, se determinó como factores de riesgo la prematuridad, bajo peso al nacer y oxigenoterapia. Se valoraron 561 lactantes con

factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro: peso al nacer \leq 1800 g, edad gestacional \leq 35 semanas, oxigenoterapia mayor a 8 horas, y uno de los siguientes criterios: apoyo ventilatorio, exanguíneo-transfusión, fototerapia, transfusión de hemoderivados, maniobras de reanimación, Apgar inferior al normal, embarazos múltiples menores de 2000 g y se encontró 242 (43%) afectados y 24 prematuros con ceguera.²⁵

En el año 2009, se presentó el estudio de cohorte retrospectiva realizado durante el periodo enero 2004 a diciembre 2006 en el hospital Universitario Onofre López, Natal Brasil, con el objeto de determinar la incidencia de ROP y evaluar los principales factores de riesgo implicados en su desarrollo. La muestra fue compuesta por 663 recién nacidos con una edad gestacional $<$ 36 semanas y/o peso al nacer $<$ 1500 g sometidos al protocolo de retinopatía de prematuridad existente en el consultorio de oftalmología del hospital. Los datos fueron analizados por medio de Chi-cuadrado, prueba de Fisher y un análisis de regresión logística múltiple. La incidencia de retinopatía en prematuros en el período fue de 62,4. El análisis de regresión logística múltiple demostró que el peso $<$ 1000 g ($p < 0,001$; OR=17,18; IC= 6,52-45,29) y entre 1000 g a 1500 g ($p = 0,002$; OR=4,20; IC= 1,68-10,48), el tiempo de oxigenoterapia > 20 días ($p = 0,022$; OR=3,40; IC= 1,19-9,69) y la transfusión sanguínea ($p = 0,022$; OR=2,06; IC= 1,11-3,83) son factores independientes de riesgo para retinopatía de la prematuridad. Queda demostrado la alta incidencia de la patología en ese servicio y la asociación independiente con bajo peso al nacer, tiempo prolongado de oxigenoterapia así como también la transfusión sanguínea.²⁶

En el año 2010, luego de una revisión en la base de datos de MEDLINE (2000-2005) con el objeto de contextualizar el tratamiento transfusional de la anemia del recién nacido prematuro y sus repercusiones con base en la revisión de la literatura que promueve la actualización de los especialistas para encontrar el equilibrio entre oferta adecuada y demanda de oxígeno de los tejidos que en la práctica neonatal aun no se ha estandarizado y requiere desarrollo de estudios

adicionales. Existe también fragilidad en las indicaciones de transfusión para la apnea y para la ganancia insuficiente de peso del prematuro. Y dentro de las repercusiones ha sido sugerido la asociación entre transfusión sanguínea y retinopatía del prematuro y displasia broncopulmonar, por lo que el uso de transfusión sanguíneas para revertir la ganancia insuficiente de peso y apnea del prematuro merece ser más explorado para mejorar los consensos a cerca de la necesidad de aplicación de protocolos clínicos para este tratamiento.²⁷

En el año 2013, se realizó un estudio retrospectivo, los controles y los casos de recién nacidos; todos los recién nacidos con un peso al nacimiento (PN) \leq 2000 gr. y / o una edad gestacional \leq 36 semanas de nacidos entre enero y diciembre de 2011 en el servicio neonatal Alberto Sabogal Sologuren, con el objetivo de investigar la incidencia y los factores de riesgo de la retinopatía del prematuro, así como para analizar la ocurrencia de tratamiento quirúrgico de la retinopatía del prematuro y para evaluar el resultado a corto plazo de la enfermedad en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren en Perú. Y se determinó una incidencia de la retinopatía del prematuro de 26,32 %, de acuerdo con el estadio: 46.7% desarrolló ROP 1, el 35,6 % ROP 2 y el 17,8 % ROP 3. Los factores de riesgo involucrado principalmente en la retinopatía de los recién nacidos son la edad gestacional \leq 33 semanas, muy bajo peso al nacer, ventilación mecánica, CPAP, transfusiones de sangre, sepsis y hemorragia intraventricular. Se observó que el 17,8 por ciento de los casos con el estadio de ROP 3 fueron tratados mediante fotocoagulación con láser de la retina.²⁸

En el año 2012, se realizó un estudio de caso control, que incluyó 31 neonatos con diagnóstico de ROP Y 62 controles. Se estudiaron a los neonatos del Hospital Dos de Mayo, con edad gestacional menor a 37 semanas entre enero del 2010 a diciembre 2011. Con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de la retinopatía de la prematuridad (ROP). Se encontró que la media de peso al nacer y edad gestacional fue 1647 g y 33,99 semanas, respectivamente. Se halló una incidencia de retinopatía de 18,3% en neonatos

con edad gestacional ≤ 32 semanas y < 1500 g. Luego, el análisis multivariado de regresión logística los factores asociados a ROP significativos ($p < 0,05$) fueron edad gestacional (OR= 6,27), peso al nacer (OR= 5,06), neumonía (OR= 6,42), asfixia neonatal (OR= 4,75), enfermedad de membrana hialina (OR= 8,74), transfusión sanguínea (OR = 18,49) y ventilación mecánica (OR = 13,63). Por tanto, concluyeron que estos son factores de riesgo para el desarrollo de ROP.²⁹

En el año 2010, se realizó un estudio analítico, tipo serie de casos, en 247 neonatos prematuros nacidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia con peso al nacer menor o igual a 2000 g entre el 2005 a 2010, para describir las características clínicas, demográficas y factores asociados de retinopatía del prematuro (ROP). Se halló que 31,17% desarrollaron de retinopatía en cualquier grado 43,2 % fueron < 1500 g. El análisis multivariado mostró que son factores de riesgo independientes el peso menor a 1250 gramos. (OR=2,95; IC=1,34-6,51) y el uso de surfactante y la interacción entre estos dos genera un factor de riesgo importante para desarrollar ROP (OR=10,28; IC=2,02-52,35).

1.2 Bases teóricas

Se ha vinculado la relación entre transfusión y retinopatía de la prematuridad a la sobrecarga de hierro y el consiguiente al stress oxidativo resultante que juega un rol principal en el desarrollo de ROP. Este hierro no unido a la transferrina que tiene potencial de promover la generación de especies reactivas del oxígeno y su estado redox en el plasma de prematuros inmediatamente después de las transfusiones de hematíes juega un rol importante en el desarrollo de ROP. El aumento de la entrega de O₂, a una retina vascular en desarrollo, después de una transfusión con glóbulos rojos de adultos puede perjudicar la función de los factores de crecimiento que regulan la vascularización de la retina.²⁰ Se manifiesta en lactantes nacidos antes de término (28 semanas), con bajo peso al nacer, con

exposición al oxígeno, alteraciones respiratorias o cardiovasculares, infecciones neonatales, anemia, transfusiones, pobre ganancia de peso etc.,^{10,20,25} y precisamente son estos bebés que requieren más muestreo de sangre que conduce a la anemia iatrogénica. En consecuencia, serían necesarias más transfusiones de sangre para reemplazar el expulsado por muestreo.

Muchos bebés prematuros, especialmente aquellos con un peso al nacer inferior a 1000 g se dan múltiples transfusiones durante sus primeras semanas de vida. Una de las principales complicaciones graves de la prematuridad es la retinopatía del prematuro (ROP). Muchos estudios han demostrado correlaciones entre la recepción de transfusiones de sangre y el desarrollo de esta condición.^{11,12,30} Pocos han sido capaces de proporcionar pruebas sólidas de que la recepción de transfusiones de sangre es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP^{12-14,31}, aunque algunos estudios más recientes han proporcionado mejor evidencia que la transfusión es un factor de riesgo independiente para NEC³² y HIV¹⁴. Esta falta de coherencia está probablemente relacionada con la naturaleza multifactorial en el desarrollo de retinopatía de la prematuridad, la naturaleza multifactorial de las consecuencias de transfusiones³³, y el hecho de que los prematuros son los más pequeños y más enfermos y por tanto son los más propensos a recibir transfusiones de sangre. Esto hace que sea difícil de desentrañar los riesgos relativos de los muchos factores que intervienen³⁴, incluso con análisis de regresión múltiple.³⁵⁻³⁷ A pesar de esto, se han propuesto algunas explicaciones para tener en cuenta la relación entre la recepción de las transfusiones de sangre y algunas de las consecuencias de la prematuridad como son la infección y el estrés oxidativo,³⁷ los cambios en la función inmunológica,³⁸ y también otros factores tales como cambios en el óxido nítrico (NO) mediada por la vasodilatación y la capacidad de respuesta.³⁹

Relacionando algunos de los cambios que se producen en la preparación y almacenamiento de paquetes globulares que se transfundirán en prematuros y la fisiología particular del bebé prematuro, proporciona una fuerte evidencia para

sugerir que un importante contribuyente es el mayor nivel de hierro no unido a proteínas y el estrés oxidativo en estos paquetes globulares y la capacidad limitada del bebé prematuro para hacer frente al hierro transfundido. Es un concepto relativamente nuevo que no se opone a otros aspectos que también contribuyen.⁴⁰

Estrés oxidativo de la transfusión y retinopatía de la prematuridad

La mayoría de los estudios relacionados a ROP y transfusiones sugieren que la sobrecarga de hierro y el estrés oxidativo asociado pueden jugar importante rol en la fisiopatología del ROP;^{20,21} sin embargo, el volutrauma también puede contribuir a la retinopatía de la prematuridad. El aumento de la carga de hierro ha sido sugerido debido a la descomposición de glóbulos rojos post transfusional y el estrés oxidativo asociado.^{20,21} Además, el aumento de la entrega de O₂ al desarrollo de la retina vascular después de una transfusión con glóbulos rojos adultos puede perjudicar la función de los factores de crecimiento que regulan la vascularización de la retina¹² parece ser que tanto el bajo peso al nacer y dificultad respiratoria son factores de riesgo independientes para el desarrollo de ROP, destacando el carácter multifactorial de la enfermedad.

Se ha sugerido como un posible mecanismo relacionado con el desarrollo de DBP a la sobrecarga de hierro transfundido y el estrés oxidativo resultante. La relación con la transfusión está relacionada con el hallazgo de que los bebés con displasia broncopulmonar eran generalmente más pequeños; se requiere más apoyo ventilador y más muestreo de sangre que conduce a la anemia iatrogénica. En consecuencia, serían necesarias más transfusiones de sangre para reemplazar el expulsado por muestreo.³⁸

Así mismo, una condición en desarrollo puede exacerbarse por otras causas. Un estudio reciente en adultos gravemente enfermos ha demostrado que la transfusión con sangre almacenada durante más de 14 días se asoció con un

aumento de infección bacteriana. El nivel de hierro no unido a la transferrina en paquetes pediátricos aumenta de manera significativa durante el almacenamiento (alrededor de 6 mol / L en el día 14, alrededor de 15 mmol / L en el día 35, en comparación con plasma niveles de alrededor de 0,3 mol / L en adultos sanos.⁴¹

También, la relación entre la transfusión de sangre y NEC se ha relacionado con posibles consecuencias inmunológicas adversas de la recepción de la sangre y el momento de esta con la alimentación,^{38,42} aunque esto debería ser un problema menor cuando se utilizan preparaciones de sangre leucorreducidos; sin embargo, relacionada con la transfusión la morbilidad del intestino, es una condición multifactorial relacionado con un equilibrio dinámico de inmunidad, lo infeccioso, vascular, mediadores angiogénicos y mecánicas de la integridad del borde en cepillo. También parece estar relacionada con determinados cambios que ocurren en la semana 31-32, independientemente de la edad posconcepcional al nacer.

Hay evidencia de que la mayor edad de almacenamiento de la sangre transfundida es más probable desarrollar NEC, y el estrés oxidativo ha sido mencionado como un factor potencial.⁴³ Sin embargo, la complejidad de la condición no ha permitido una clara comprensión de la relación entre la recepción de la sangre y el desarrollo de NEC. Además, en muchos bebés que reciben transfusiones de sangre no se desarrollan NEC, lo que indica que aquellos en los que se observa la relación pueden tener otros factores subyacentes que predisponen a desarrollar NEC. Ciertamente, cuanto menor sea el peso al nacer es más probable que el bebé desarrolle NEC asociado a transfusión. Por lo tanto, la recepción de la sangre puede ser un factor en una condición multifactorial compleja.³⁸

En relación al vínculo entre la HIV y la recepción de la sangre, puede estar atribuida con volutrauma y daño a los vasos sanguíneos débiles en la matriz germinal. Esto se puede ver agravada aún más por la pérdida de NO a partir de eritrocitos durante el almacenamiento que puedan menoscabar la vasodilatación capilar para dar cabida a los eritrocitos donados. Cabe señalar, sin embargo, que

no todos los estudios apoyan este modelo de vasodilatación mediada por eritrocitos.^{14, 44} Sin embargo, se ha demostrado que la sangre que había sido almacenada durante un máximo de 42 días tiene un progresivo efecto vaso-inhibitorio que no está mediada por barrido de NO o la pérdida de NO, sino mediante la inhibición de la producción de NO endotelial en el receptor.²³

Así, hay pruebas de interrupción de mecanismos vasodilatadores en el receptor después de la recepción de los glóbulos rojos almacenados. Una vez más, hay que señalar que no todos los bebés que desarrollan HIV reciben transfusiones de sangre, y muchos bebés que reciben transfusiones de sangre no se desarrollan HIV(8).¹⁴ Actualmente, la relación entre la transfusión y la HIV no incluye el estrés oxidativo inducido por hierro. Sin embargo, podría jugar un papel importante en los eventos posteriores a la hemorragia como es probable que contribuya al daño oxidativo inducido por hierro en la sangre a las células del cerebro en desarrollo (potencialmente rica en hierro redox activo) que entra en el compartimiento extracelular.^{45, 46}

Por lo tanto, hay una cantidad razonable de pruebas de apoyo de mayor riesgo de desarrollar las principales complicaciones de la prematuridad después de recibir transfusiones de sangre en algunos bebés prematuros. Como se indicó anteriormente, los posibles mecanismos que se han propuesto para dar cuenta de esta relación incluyen la interrupción de vasodilatación mediada por óxido nítrico, disfunción inmune, y la transfusión mediada por hierro y la sobrecarga oxidativa. Estos no son necesariamente excluyentes entre sí y no se han establecido como factores de riesgo independientes en todos los casos. La interacción entre estos factores probablemente ocurre. Por ejemplo, los cambios estructurales en las células rojas de la sangre almacenadas que influyen en la capacidad de deformación y la supervivencia de las células rojas de la sangre después de transfusión, conducen a la acumulación de hemoglobina extracelular que puede tener efectos importantes sobre la disponibilidad de óxido nítrico, y también

proporciona una fuente potencial de hemo y hierro para la patología mediada por hierro y modulación inmune.⁴⁷

Particularmente interesantes son las conclusiones que vinculan las transfusiones de sangre y las complicaciones de la prematuridad que son más frecuentes en los bebés más pequeños de bajo peso al nacer. Los estudios sobre el estado del hierro y el hierro unido a proteínas de transporte en los bebés prematuros son complicados debido a que los niveles de estas proteínas pueden estar influidos por el estrés oxidativo y los niveles de hierro libres. Aunque los resultados no son siempre concluyentes, los resultados sugieren que tanto los niveles y capacidad de unión de transferrina en el plasma de los bebés prematuros es baja.^{23, 24}

El estudio más reciente mostró que los bebés prematuros tenían niveles elevados de unión en comparación con los valores de referencia normales de hierro y el porcentaje de hierro. Esto fue particularmente cierto en los bebés varones, que tienden a mostrar un mayor grado de morbilidad que sus contrapartes femeninas. Además de la unión del hierro específica a la transferrina, la albúmina también puede desempeñar un papel como antioxidante por el hierro libre de unión y la limitación de la capacidad de hierro para generar radicales libres. La capacidad de la albúmina para unirse al hierro parece ser particularmente importante como un mecanismo de defensa contra el daño oxidativo inducido por el hierro. Los estudios han reportado niveles de albúmina sérica significativamente más bajos en los lactantes prematuros en comparación con los recién nacidos a término. La albúmina sérica en los recién nacidos prematuros es particularmente susceptible al daño oxidativo, lo que limitaría aún más su capacidad para unirse a hierro. Ceruloplasmina, que convierte el hierro de la forma necesaria para unirse a la transferrina también puede ser baja en los prematuros. Hay una buena correlación entre los niveles de hepcidina y los niveles de ferritina y la actividad eritropoyética. Las concentraciones séricas de hepcidina eran más bajas en los recién nacidos prematuros que los bebés de término.⁴⁸

Esto se cree que reflejan las reservas de hierro totales más bajas de los bebés prematuros. Sin embargo, no fue posible detectar una correlación significativa entre los niveles de hepcidina y de transferrina o la saturación de transferrina. Los cambios postransfusional en la hepcidina sérica no han sido estudiados en los bebés prematuros, pero los suplementos de hierro por vía oral en lactantes de bajo peso al nacimiento han favorecido el crecimiento de la hepcidina que circula. En caso de que esto también ocurre en los bebés prematuros puede mejorar la retención de hierro en los macrófagos y limitar la toxicidad inducida por el hierro. Sin embargo, se necesitan más estudios para explorar más a fondo. Así, parece que algunos aspectos de la regulación de la actividad de hepcidina por el estado del hierro parecen ser funcionales en los bebés prematuros, pero lo bien que la hepcidina es susceptible de ser aumentada en respuesta a una carga de hierro post transfusional aún no se ha dilucidado.

Además de la potencial sobrecarga de hierro, el gran aumento de hemo proporciona un segundo mediador potencialmente tóxico en los glóbulos rojos almacenados. Heme libre tiene tanto actividad pro-oxidante y pro-inflamatoria, y muchas otras actividades potencialmente tóxicos. La toxicidad potencial de heme está limitada por la presencia del grupo hemo de unión hemopexina proteína. Por lo tanto, es necesaria una disponibilidad adecuada de hemopexina para evitar los efectos tóxicos de heme. Los bebés prematuros tienen niveles muy bajos de hemopexina lo que los hace vulnerables a los efectos de la sobrecarga de heme mediada por la transfusión.⁴⁹

Los resultados de los estudios sobre el estado antioxidante de los bebés prematuros son en gran parte un acuerdo. Parece que han limitado las defensas antioxidantes para proteger contra los radicales libres circulantes. Con respecto a ascorbato antioxidante de bajo peso molecular, urato y posiblemente glutatión en el suero y líquido de lavado broncoalveolar en los bebés prematuros, los estudios han demostrado que los niveles de estos antioxidantes caen durante la primera semana de vida y se recuperan en las próximas semanas. Los bebés prematuros

que requieren transfusiones de sangre recibirán su primera transfusión, y, posiblemente, la mayor parte de sus tratamientos dentro de la primera semana de vida. Por lo tanto, la recepción de la sangre, con la posibilidad de generar radicales libres excesivos, coincide con un período cuando la protección antioxidante a través de los antioxidantes de bajo peso molecular está cayendo.^{26,}

50

Estudios han examinado el estado del hierro en los bebés prematuros siguientes a la recepción de transfusiones de sangre, el 50% de los bebés prematuros que recibieron más de tres transfusiones de paquete globular, se sobrecargan de hierro independientemente de cuándo recibieron las transfusiones. Estudios anteriores no mostraron diferencias significativas en hierro libre detectable en plasma (NTBI) entre los bebés que recibieron o no recibieron transfusiones de sangre. Sin embargo, el número total de muestras que contienen hierro libre detectable fue significativamente mayor en los bebés que desarrollaron BPD en comparación con aquellos que no lo hicieron. Estudios posteriores demostraron que el hierro libre detectable estuvo presente en el 30% de los bebés prematuros antes de la transfusión y se elevó a 80% después de la transfusión. La medición de hierro total en los bebés prematuros (*post mortem*) mostró que aquellos que recibieron más de 100 ml de sangre tenían un nivel de hierro sérico total más alto que los que recibieron menos de 100 ml.

Recientemente, se encontró que el nivel plasmático de hierro libre aumentó significativamente después de la transfusión de sangre, pero que esto no se asoció con ninguna evidencia de un aumento del estrés oxidativo en plasma hasta 3 h después de la transfusión ²³. En contraste con esto, estudios en laboratorio mostraron que el estrés oxidativo pulmonar aumentó después de la transfusión de sangre, y en los bebés que recibieron más de una transfusión.⁴¹ Los resultados del estudio más reciente muestran aumentos de malondialdehído MDA, que es un marcador bioquímico de peroxidación lipídica en la sangre después de transfusión de sangre en los bebés prematuros.³⁵

El hierro libre también aumentó y fue correlacionada con la edad de almacenamiento de las células empaquetadas transfundidas.⁸³ También se informó de correlaciones positivas entre hierro libre y MDA, marcador bioquímico de stress oxidativo pulmonar. El efecto de la transfusión en hierro libre fue transitorio, así como el aumento en MDA pulmonar visto en estudios después de la transfusión. La capacidad antioxidante, que aumenta con la edad gestacional y el peso al nacer, puede haber sido suficientemente desarrollado para hacer frente a los efectos pro-oxidante del hierro en los prematuros mayores en la que la capacidad antioxidante de bebés gemelos de pesos dispares fue menor en los bebés más pequeños y se asocia con una mayor peroxidación lipídica.⁵³ Esto se suma a los datos anteriores que indican que puede haber un subconjunto de los bebés de menor edad gestacional más pequeñas que son particularmente vulnerables a la morbilidad relacionadas con la transfusión.

1.3 Definición de términos básicos

Retinopatía de la prematuridad: patología propia del prematuro que afecta a los vasos sanguíneos de la retina en desarrollo, la cual varía en severidad pudiendo llegar a ceguera total.

Recién nacido prematuro: aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación.

Factor de riesgo: Cualquier característica de una persona o grupo asociada a un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar un proceso mórbido.

Oxigenoterapia: administración de oxígeno que es una droga con efectos adversos potencialmente importantes en los recién nacidos. Puede ser aplicado según necesidad a través de cánula binasal, CPAP o ventilación mecánica, para mantener saturación de oxígeno adecuado.

Ventilación mecánica prolongada: cuando los recién nacidos requirieron permanecer seis días o más en ventilación mecánica.

Transfusión sanguínea: una intervención terapéutica con indicaciones específicas, según protocolo del servicio. La necesidad de transfundir más de 80 ml/kg y/o mayor o igual a cinco transfusiones fue considerada multitransfundido.

Asfixia neonatal: diagnóstico clínico-laboratorial, se puede observar elevación de LDH, CPK, CPK mb, TGO, TGP, urea, creatinina y en sus formas más graves; pH <7,0, déficit de bases > 10 mEq/l y Apgar a los 5 min < 3.

Enfermedad membrana hialina: entidad nosológica propia del prematuro por déficit de surfactante pulmonar, ya que el desarrollo pulmonar aún no se ha completado; este es incapaz de mantener un intercambio gaseoso adecuado.

Hemorragia intraventricular: sangrado que generalmente se origina en matriz germinar, ubicadas cerca de la cabeza de núcleo caudado, irrigada por perforantes de la arteria recurrente de Huebner, rama de la arteria cerebral anterior y media.

Sepsis neonatal: cuadro clínico de respuesta inflamatoria con la manifestación de dos o más signos como son taquipnea, taquicardia, bradicardia, inestabilidad térmica, llenado capilar mayor a tres segundos, conteo de leucocitos < 4000 o > 27 000 o I/T > 0, 2, proteína C reactiva positiva. Hemocultivo positivo.

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de hipótesis

Ho Ser prematuro multitransfundido no es un factor de riesgo independiente para desarrollar ROP y la severidad del ROP no se incrementa con mayor volumen transfundido.

H₁ Ser prematuro multitransfundido es un factor de riesgo independiente para desarrollar ROP y la severidad del ROP se incrementa con mayor volumen transfundido.

2.2 Variables y su operacionalización

Variables de estudio

Variable independiente

Prematuro multitransfundido (sí o no)

Edad gestacional

Peso de nacimiento

Oxigenoterapia

Ventilación mecánica prolongada

Sepsis neonatal

Hemorragia intraventricular (HIV)

Enterocolitis necrotizante (ECN)

Enfermedad de Membrana Hialina (EMH)

Neumonía neonatal (NM)

Asfixia neonatal (EHI)

Variable dependiente

Retinopatía de la prematuridad. (sí o no)

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
ROP	Anomalía del desarrollo de la retina y del vítreo que ocurre en niños prematuros	Cualitativa	Grados de ROP	Ordinal	NO ROP ROP I ROP II ROP III		Historia clínica
Oxigenoterapia	Medida terapéutica que consiste en la administración de oxígeno a concentraciones mayores que las que se encuentran en aire del ambiente	Cuantitativa	Fases de oxigenoterapia	De razón categorizada en dos grupos	1-15 DIAS 16 A MAS DIAS		Historia clínica
Edad Gestacional por Ballard	Edad otorgada al nacimiento, mediante las características del desarrollo físico y neurológico del recién nacido	Cuantitativa	Semanas	De razón		<30 30-33 >33	Historia clínica
Sexo	Conjunto de características físicas, biológicas, corporales con las que nace un individuo	Cualitativa	Mujer Varón	Nominal	Mujer Varón		Historia clínica
Peso de nacimiento	Medida en gramos que representa masa corporal total	Cuantitativa	Gramos	De razón	EMBPN MBPN BPN	<1000 g 1000-1500 <2000	Historia clínica
SEPSIS NEONATAL	Entidad nosológica diagnosticada según criterios	Cualitativa	Síntomas y signos inespecíficos+ factor de riesgo+ PCR positivo+ I/T >0.2 o hemocultivo	Nominal	Si No		Historia clínica

			positivo.				
Transfusión	Tratamiento que involucra la recepción de productos sanguíneos a través de la vena	Cuantitativo	Mililitros	De razón categorizada en dos grupos	(Multitransfundido mayor de 80ml/kg) y/o 5 o más transfusiones	<80 ml / kg >= 80ml/kg	Historia clínica
HIV	Hemorragia localizada interventricularmente y en la sustancia blanca periventricular, originada a partir de la matriz germinal	Cualitativa	Informe ecográfico	Nominal	Presencia de HIV	SI NO	Historia clínica
NEC	Enterocolitis necrotizante	Cualitativa	Criterio clínico radiológico	Nominal	diagnostico de NEC	Si No	Historia clínica
EMH	Síndrome provocado por la deficiencia de surfactante pulmonar en el recién nacido	Cualitativa	Criterios clínico radiológico	Nominal	Diagnostico	SI NO	Historia clínica
ASFIXIA NEONATAL	Asfisia neonatal	Cualitativa	Criterios clínico gasométrico	Nominal	Diagnóstico	SI NO	Historia clínica

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de la investigación

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo que analizó dos cohortes de prematuros multitransfundidos y no multitransfundidos.

3.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los recién nacidos prematuros < 34 semanas de edad gestacional y/o menor de 2000 g de peso al nacer en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Población de estudio

Recién nacidos prematuros < 34 semanas de edad gestacional y/o menor de 2000 g de peso al nacer en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo de estudio y que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Prematuros < 34 semanas de edad gestacional y/o < 2000 gramos de peso al nacer, atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los últimos diez años (2008- 2016).

Prematuros que tienen consignado en su historia clínica la evaluación por Oftalmología confirmando o descartando ROP.

Prematuros que recibieron transfusión de hemoderivados, en cuyas historias clínicas tengan evidencia para cuantificar número de transfusiones y cantidad total transfundida (kardex de enfermería, reporte de banco de sangre).

Criterios de exclusión

Prematuros con historias clínicas cuyos datos estén incompletos

Prematuros con malformaciones congénitas.

Prematuros que fueron transferidos de otras instituciones

Tamaño de muestra

Tasa de retinopatía entre los no expuestos: 18%

Riesgo relativo a detectar: 2

Proporción de expuesto y no expuestos: 1

Perdidas: 10%

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisaron 62 sujetos en el grupo de expuestos y 62 en el de no expuestos, para detectar un riesgo relativo mínimo de 2 y si la tasa de enfermos en el grupo de no expuestos es del 0,18. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. Se ha utilizado la aproximación de POISSON.

Selección de la muestra

La selección de la muestra fue no probabilística debido a la poca cantidad de pacientes que reunían los criterios de inclusión.

Unidad de muestreo

Historias clínica del prematuros <34 semanas y/o < 2000 gr atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo de estudio, que cumplieran con los criterios de inclusión.

3.3 Procedimiento de recolección de datos

El método de recolección de datos fue la observación. Se registró los datos necesarios de todos los prematuros nacidos en el Hospital Dos de Mayo que

cumplan los criterios de inclusión hallados en las historias clínicas en una hoja de recolección de datos elaborada por el investigador. Esta fue diseñada previamente de acuerdo con los objetivos planteados en el estudio. Los datos fueron tabulados y procesados para su posterior análisis. La hoja de recolección de datos consta de tres apartados, dentro de los que se incluyen: información general (registro, sexo, edad gestacional y peso), factores asociados (oxigenoterapia, ventilación mecánica, sepsis, hemorragia intraventricular, transfusiones, número de veces o volumen transfundido) y como datos clínico el grado de retinopatía si existe.

3.4 Procesamiento y análisis de los datos

Para el análisis estadístico, se utilizó el software SPSS v 22,0 (USD, Inc., Stone Mountain, Georgia, USA). Las variables fueron resumidas en una tabla según características de los prematuros multitransfundidos o no multitransfundidos, señalando si existe diferencia significativa entre ambas poblaciones. Para establecer la relación entre severidad de ROP y el volumen transfundido un análisis de varianza con una $p < 0,05$ y finalmente se aplicó un análisis bivariado, la medida de la asociación entre las variables fue expresada como el Odds Ratio (OR) con el intervalo de la confianza del 95% (IC del 95%). Se consideran significativos los valores con un $p < 0,05$; luego un análisis de Regresión Logística multivariado a fin de determinar los factores de riesgo independientes asociados a ROP en prematuros menores 34 semanas en el Servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en recién nacidos prematuros menores 34 semanas en el Servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo.

3.5 Aspectos éticos

Este proyecto tiene un tipo de estudio observacional retrospectivo y como no modifica ninguna decisión sobre los pacientes; por tanto, no es necesario consentimiento informado. Fue sometido al Comité de Ética del Departamento de Pediatría para su aprobación y realización. Su desarrollo está enmarcado dentro

de las normas de los códigos de ética que siguen las investigaciones realizadas con humanos. No es necesario contar con un Consentimiento Informado, ya que el estudio representa un riesgo nulo y un beneficio en los futuros pacientes.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En este trabajo, se estudiaron dos cohortes de multitransfundidos y no multitransfundidos; de 62 prematuros cada una, se encontró que 51 neonatos desarrollaron retinopatía de la prematuridad ROP, lo que representa el 41,1% de la población que cumplía los criterios de ingreso al estudio. Luego, entre los pacientes multitransfundidos este porcentaje incremento a 51,6%.

Como podemos observar en la tabla 1, las poblaciones entre multitransfundidos y no multitransfundidos no son homogéneas, excepto en variables como son: neumonía, EMH, asfixia (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años

Características	Prematuro multitransfundido			P
	NO	SI	Total	
CARACTERÍSTICAS GENERALES	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	
Sexo				0,199
• Varón	35(45,3)	41 (54,7)	75 (60,5%)	
• Mujer	28 (57,1)	21 (42,9)	49 (39,5%)	
Edad Gestacional por Ballard				0,000
• <30 sem	1 (6,7%)	14 (93,3%)	15(12,1%)	
• 30-33 sem	37(52,1%)	34 (47,9%)	71 (57,3%)	
• >33 sem	24 (63,2%)	14 (36,8%)	38 (30,6%)	
Peso de nacimiento				0,003
• <1000gr	3 (20%)	12(80%)	15 (12,4%)	
• 1000-1500gr	23(46%)	27(54%)	50(41,6%)	
• >1500gr	36(61%)	23(39%)	59(46,0%)	
PATOLOGÍAS				
Sepsis neonatal				0,023
• SI	53 (46,9%)	60 (53,1%)	113(91,1%)	
• NO	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11 (8,9%)	

HIV				0,002
•	Sí	20 (37%)	34 (63%)	54 (43,5%)
•	No	42 (60%)	28 (40%)	70 (56,5%)
EMH				0,235
•	Sí	41(46,6%)	47(53,4%)	88(7%)
•	No	21(58,3%)	15(41,7%)	36(29%)
Asfixia Neonatal				0,263
•	Sí	10 (40%)	15 (60%)	25 (20,2%)
•	No	52 (52,5%)	47 (47,5%)	99 (79,8%)
ROP				0,003
•	Sí	30 (61,2%)	19 (38,8%)	49 (43,4%)
•	No	21 (32,8%)	43 (67,2%)	64 (56,6%)
NEUMONIA				0,582
•	Sí	23 (46,9%)	26 (53,1%)	49 (39,5%)
•	No	39 (52%)	36 (48%)	75 (60,5%)
NEC				0,019
•	Sí	6 (27,3%)	16 (72,7%)	22 (17,7%)
•	No	56 (54,9%)	46 (45,1%)	102 (82,3%)
INTERVENCIONES				
OXIGENOTERAPIA				0,033
	No Oxigenoterapia	2(100 %)	0(0%)	2(1,6%)
	1-15 días	33(55%)	27(45%)	60(48,4%)
	16 a mas días	27(43,5%)	35(56,5%)	62(50%)
VENTILACIÓN MECÁNICA VM				0,000
	No VM	16 (59,3%)	11(40,7%)	27(21,8%)
	1-6 días de VM	31(70,5%)	13 (29,5%)	44(35,5%)
	>6 días de VM	15 (28,3%)	38 (71,7%)	53(42,7%)

En relación a la severidad de retinopatía de la prematuridad y el volumen transfundido en prematuros hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo, durante el periodo de estudio, se encontró que existe asociación (p 0,000) como se muestra en el grafico (gráfico 1 y anexo 3: Anova).

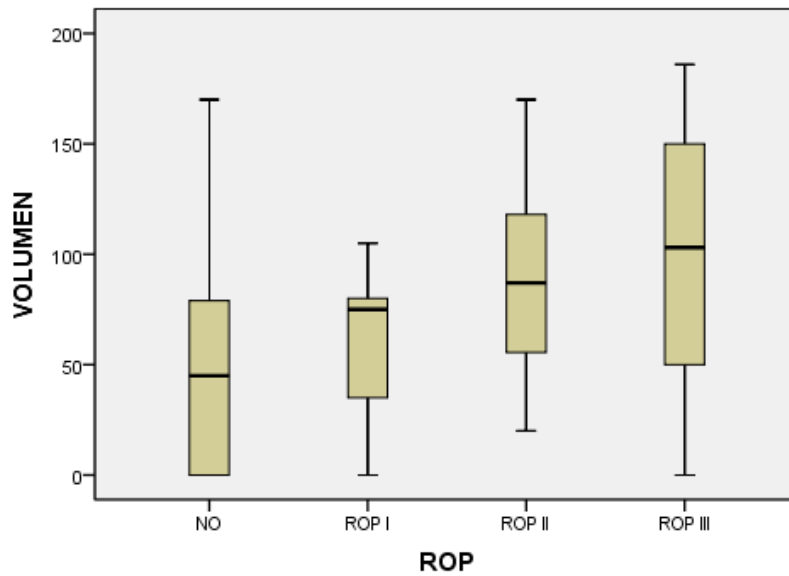


Gráfico 1. Severidad de la retinopatía de la prematuridad según volumen transfundido en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años

Los factores asociados a ROP en prematuros multitransfundidos hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo durante el periodo de estudio fueron peso al nacer ($p= 0,001$), edad por Ballard ($p = 0,004$), sepsis ($p=0,006$), HIV ($p=0,000$), NEC ($p=0,000$), EMH ($p=0,000$), neumonía ($p=0,008$), oxigenoterapia ($p=0.000$), ventilación mecánica ($p=0,000$), multitransfundido ($p=0,003$). Tabla 2.

Tabla 2. Factores asociados a la severidad de retinopatía de la prematuridad de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años

FACTORES	SEVERIDAD DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD					Total Nº (%)	p
	No Nº (%)	ROP I Nº (%)	ROP II Nº (%)	ROP III Nº (%)			
Características generales							
Sexo							
• Varón	43(57,3%)	10(13,3%)	5(6,7%)	17(22,7%)	75(60,5%)		0,093
• Mujer	30(61,2%)	7(14,6%)	6(12,5%)	6(12,5%)	49(39,5%)		
Edad Gestacional por Ballard							
• <30 sem	2 (13,3%)	2(13,3%)	3(20%)	8(53,3%)	15(12.1%)		0,004
• 30-33 sem	46(64,8%)	12(16,9%)	8(11,3%)	5(7%)	71(57.3%)		
• >33 sem	25(65,8%)	3 (7,9%)	0(0%)	10(26,3%)	38(30.6%)		
Peso de nacimiento							
• <1000gr	5(33,3%)	3(20%)	1(6,7%)	6(40%)	15(12.1%)		0,001
• 1000-1500gr	26(52%)	7(14%)	10(20%)	7(14%)	50(40.3%)		
• >1500gr	42(71,2%)	7(11,9%)	0(0%)	10(16,9%)	59(47.6%)		
PATOLOGÍAS							
Sepsis neonatal							
• Sí	63 (55,8%)	16(14,2%)	11(9,7%)	23(20,4%)	113 (91.1%)		0,006
• No	10 (90,9%)	1(9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	11(8.9%)		
HIV							
• Sí	22(40,7%)	7(13%)	9(16,7%)	16(29,6%)	54(43.5%)		0,000
• No	51(72,9%)	10(14,3%)	2(2,9%)	7(10%)	70(56.5%)		
NEC							
• Sí	5(22,7%)	0(0%)	7(31,8%)	10(45,5%)	22(17.7%)		0,000
• No	68(66,7%)	17(16,7%)	4(3,9%)	13(12,7%)	91(82.3%)		
EMH							
• Sí	44 (50%)	12 (13,6%)	11(12,5%)	21(23,9%)	86(71%)		0,000
• No	29(80,6%)	5(13,9%)	0(0%)	2(5,6%)	36(29%)		
Asfisia Neonatal							
• Sí	15(60%)	2 (8%)	4(16%)	4(16%)	25(20.2%)		0,074
• No	58(58,6%)	15(15,2%)	7(7,1%)	19(19,2%)	99(79.8%)		
NEUMONIA							
• Sí	23 (46,9%)	7 (14,3%)	8 (16,3%)	11 (22,4%)	49 (39.5%)		0,008
• No	50 (66,7%)	10 (13,3%)	3 (4%)	12 (16%)	75 (60.5%)		
INTERVENCIONES							
OXIGENOTERAPIA							
Sin Oxigenoterapia	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1.6%)		0,000
1-15 días	46(76,7%)	9(15%)	0(0%)	5(8,3%)	60(48.4%)		
16 a mas días	25(40,3%)	8(12,9%)	11(17,7%)	18(29%)	62(50%)		
VENTILACIONMECANICA VM							
• No VM	24(88,9%)	1(3,7%)	0(0%)	2(7,4%)	27(21.8%)		0,000
• 1-6 días de VM	29(65,9%)	10(22,7%)	1(2,3%)	4(9,1%)	44(35.5%)		
• >6 días de VM	20(37,7%)	6(11,3%)	10(18,9%)	17(32,1%)	53(42.7%)		
MULTITRANSFUNDIDOS							
• Sí	43(69,4%)	8(12,9%)	3(4,8%)	8(12,9%)	62(50%)		0,003
• No	30(48,4%)	9(14,5%)	8(12,9%)	15(24,2%)	62(50%)		

El ser prematuro multitransfundido es al parecer un factor de riesgo independiente para desarrollar ROP en pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años, toda vez que en el análisis multivariado incrementa el riesgo de OR 2,414 IC 95% (1,158-5,032) a un ORa 3,02 (1,471-6,968).

Tabla 3. Prematuro multitransfundido como factor de riesgo de retinopatía de la prematuridad de los pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años

FACTORES				RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD		
	No	Si	Total	P	OR(IC 95%)	ORa(IC 95%)
Características generales	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)			
Multitransfundido				0,018	2,414 (1,158-5,032)	3,022(1,471-6,968)
• Sí	30 (48,4%)	32(51,6%)	62 (50%)			
• No	43(69,4%)	19(30,6%)	62(50%)			
Edad Gestacional				0,003	0,431 (0,233 – 0,799)	3,003(1,390-6,489)
• <30 sem	2(13,3%)	13(86,7%)	15(12,1%)			
• 30-33 sem	46(64,8%)	25(35,2%)	71(57,3%)			
• >33 sem	25(65,8%)	13(34,2%)	38(30,6%)			
Peso de nacimiento				0,001	0,446 (0,257–0,774)	1,242(0,251-6,148)
• <1000gr	5(33,3%)	10(66,7%)	15(12,1%)			
• 1000-1500gr	26(52%)	24(48%)	50(40,3%)			
• >1500gr	42(71,2%)	17(28,8%)	59(47,6%)			
PATOLOGIAS						
Sepsis neonatal				0,019	0,126 (0,16-1,018)	1,806 (0,185-17,665)
• Sí	63 (55,8%)	50(44,2%)	113(91,1%)			
• No	10(90,9%)	1(9,1%)	11(8,9%)			
HIV				0,000	0,256 (0,120 – 0,546)	2,449(0,895-6,701)
• Sí	22(40,7%)	32(59,3%)	54 (43,5%)			
• No	51(72,9%)	19(27,1%)	70(56,5%)			
NEC				0,000	0,147 (0,05-0,433)	1,191(0,284-4,989)
• Sí	51(22,7%)	17(77,3%)	22(17,7%)			
• No	68(66,7%)	34(33,3%)	102(82,3%)			
INTERVENCIONES						
OXIGENOTERAPIA				0,000	5,004 (1,171 – 5,072)	0,948 (0,865-1,039)
• 1-15 días	2 (100%)	0(%)	2(1,8%)			
• > 16-30 días	46(76,7%)	14(23,3%)	60(48,4%)			
• > 30 días	25(40,3%)	37(59,7%)	62(50%)			
VENTILACION MECANICA				0,000	3,489 (1,377-6,177)	0,454(0,192-1,071)
• Sin VM	24(88,9%)	3(11,1%)	27 (21,8%)			
• 1-6 días de VM	29(65,9%)	15(34,1%)	44(35,5%)			
• >6 DIAS	20(37,7%)	33(62,3%)	53(42,7%)			

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Con este trabajo, se desea demostrar los efectos de las multitransfusiones en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas y/o < 2000 g, para ser considerada un factor de riesgo Independiente para el desarrollo de ROP. La incidencia de retinopatía en prematuros en el periodo de estudio fue de 43.4%. El peso promedio de la población de prematuros del estudio fue de 1387 g y 32.48 semanas de edad gestacional. La distribución de nuestros casos de retinopatía de la prematuridad por estadios permite evidenciar que el 42,9% de los prematuros menores de 1000 g hacen ROP 3 y el 69,2% de los prematuros con peso mayor de 1500 g no hicieron ROP. Así mismo, el 57,1% de los pacientes con ROP 3 tienen < 30 semanas de edad gestacional y la mayoría, más del 62% de los recién nacidos mayores de 30 semanas no hacen ROP. Sin embargo, cabe mencionar que las cohortes, que fueron resultado de una selección no probabilística, debido a la poca cantidad de prematuros que cumplían los criterios de inclusión, no resultaron homogéneas, por lo que se realizó una regresión logística multivariada para establecer que factores estudiados son factores independientes para desarrollo de ROP. Como en la mayoría de los estudios,^{4,19,23,24,27} se halló que el bajo peso al nacer y menor edad gestacional se asocia a ROP, y resulta lógico también su asociación a multitransfusión, pues al ser más pequeños, requieren más transfusiones.

En nuestro estudio, hallamos que tanto la multitransfusión, oxigenoterapia y el mayor tiempo en ventilación mecánica incrementa el riesgo de retinopatía de la prematuridad de manera significativa. Sin embargo, solo la multitransfusión se mantiene como factor de riesgo independiente para ROP después de un análisis multivariado, lo que incrementa su riesgo a 3,202 IC95%(1,471-6,968). Algunos trabajos en la literatura señalan como factor de riesgo independiente al bajo peso al nacer, edad gestacional, oxigenoterapia, transfusiones, sepsis, uso de diuréticos y surfactante pulmonar.^{11, 14, 26,35}

En el análisis bivariado, el bajo peso resultó un OR 0,446 IC 95% (0,257 – 0,774), luego del análisis multivariado incrementó a OR 1,242 IC95%(0,251-6,148); sin embargo, este incremento no resulta estadísticamente significativo. Quizá sea debido a que se incluyó en el estudio prematuros con peso mayor a 1500 g y es en este grupo de prematuros mayores de 1500 g que el 71.2% no desarrollaron ROP por la misma razón la edad gestacional < 30 semanas OR 0.431 IC 95% (0.233-0,799). Otros estudios apuntan que el muy bajo peso al nacer y menores de 32- 33 semanas de EG son factor de riesgo para desarrollar ROP; ^{4,19,23,28,29} así, Gilbert *et al.* hallaron, en neonatos con ROP severo en países en vías de desarrollo una media de peso al nacer 750 g y una media de edad gestacional de 25,5 semanas.²⁹ En un estudio previo en el Hospital dos de Mayo, se encontró en neonatos con ROP una media de 1393 g y una media de edad gestacional 32,6 semanas.⁵⁹ Chiang reportó neonatos con 2000 g de peso al nacer que desarrollaron ROP.³⁴ Hutchinson *et al.* encontraron casos de ROP en neonatos con peso al nacer >1785 g 32 semanas de edad gestacional.⁴³ Pinheiro *et al.*²⁶ hallaron como factor de riesgo independiente al peso <1500 g. con p 0,022 OR 4,2 (ICI 95% 1,68-10.48); por cuanto el peso < 1500 g corresponde a uno de los criterios de evaluación de ROP y se encuentra presente en los principales guías elaboradas por instituciones internacionales de pediatría y oftalmología. Es así que estudios recientes muestran evidencia acerca de cómo se correlaciona el nivel sérico del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) con el crecimiento fetal y, por tanto, su intervención como participante fundamental en la formación vascular retiniana. Se estableció mayor riesgo para ROP.^{4,35}

En cuanto a tiempo de oxigenoterapia, encontramos una asociación estadística con ROP con OR 5,004 IC95% (1,171- 5,072) y que casi la mitad de prematuros del estudio, reciben oxígeno más de 30 días y de estos el 59,3% desarrollan ROP; este es un importante factor a ser tomado en cuenta en el seguimiento de casos, así como reportan otros autores,^{24,25,26,34,37} así un estudio en Brasil por Pinheiro Ferreira *et al.* señalan a la oxigenoterapia en su estudio como factor de riesgo independiente con p < 0,022 OR 3,4 IC95%(1,19-9,69) ya es bastante conocido y

estudiado la asociación del ROP con la suplementación con oxígeno, Hirano *et al.* señalan que la exposición de la retina de prematuros a una PaO₂ entre 60-100 mmHg mucho mayor que la presión en la que se desarrolla la vascularización de la retina intrauterino que es 30 mmHg; produce inicialmente obliteración de los vasos y suprime al FGDE (factor de crecimiento derivado del endotelio vascular), comprometió la angiogénesis causando hipoxia, aumento del factor de crecimiento derivado del endotelio que provoca una neovascularización patológica y la presentación del ROP en diversos grados; en concordancia con lo hallado en nuestro estudio.²⁴ Contrario a esto, Christensen R *et al.* y Baer V *et al.* en sus estudios, respectivamente, señalan que el rol de la terapia con oxígeno en el desarrollo de ROP no ha sido indentificado como factor de riesgo independiente. Así, un estudio multicentrico demostró que la suplementación con oxígeno y saturación con pulso-oxímetro de 96-99% no causa progresión adicional de ROP.^{11, 14}

El mayor tiempo de ventilación mecánica $p= 0,000$ OR 3,489 IC95% (1,377-6,177), como se esperaba al igual que otros estudios de factores asociados a ROP en la ciudad ^{28,29}, resulto también un factor de riesgo determinante para ROP en el estudio, niveles altos de pO₂ son un factor de riesgo para ROP, durante la ventilación mecánica la entrada de oxígeno es alta a pesar de utilizar presiones normales o bajas, Weakley *et al.* reporta alta incidencia de ROP en RN ventilados más de 48 h (10,3%), y si permanecen más de una semana, la tasa incrementa a 15,9%.⁴ Díaz y Cruzado en Perú reporta una asociación con OR 13.6²⁹. Tanto Velásquez *et al.* de Honduras y Akkoyun I *et al.* en Korea destacaron mayor severidad de la retinopatía de la prematuridad cuanto mayor tiempo de ventilación mecánica permanecía el prematuro ^{21,25}.

Respecto a multitransfundidos se halló mayor riesgo en prematuros multitransfundidos con $p = 0,018$ OR 2,214 IC95% (1,158-5032) y se estableció como factor de riesgo independiente toda vez que luego de la regresión logística

múltiple. Este riesgo incrementó OR 3,022 IC95% (1.471-6,968); nuestros datos concuerdan con Pinheiro *et al.*²⁶ que obtuvieron un riesgo con OR 2,06 IC95% (1,1-6,8) y Díaz – Cruzado que obtuvo OR 18.4. Hirano K. *et al.*²⁴ establecen una asociación clínica con ROP al determinar en plasma aumento de hierro libre post transfusión, con disminución de ferroxidasa plasmática y ácido ascórbico encargados de transformar el hierro a la forma absorbible. Así mismo Collard K *et al.*³⁷ observa mayor riesgo de ROP en prematuros menores de 1000 g transfundidos con $p < 0.05$ Christensen *et al.*¹¹ señalan que la transfusión sanguínea también expone al prematuro al desarrollo del ROP. Esto se atribuye a las alteraciones hemodinámicas durante la transfusión en prematuros que tienen volumen sanguíneo reducido, además la hemoglobina adulta, debido a su menor afinidad por el oxígeno. Podría causar toxicidad en los tejidos por la mayor liberación de la hemoglobina en el tejido retiniano.¹¹ Contrario a estos datos, Dani C *et al.*,²³ luego de transfundir prematuros < 28 semanas en promedio bajos volúmenes de paquete globular no evidencio un incremento de estrés oxidativo relacionado a ROP la capacidad del plasma para manejar radicales libre no estaba alterada, a pesar de hallar mayor cantidad de hierro libre pos transfusión.²³

Los datos también señalan en nuestro estudio que el 45,1% hicieron HIV, de estos 31,4% desarrollaron ROP III, además con el análisis bivariado determinaron que los prematuros con HIV no tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad OR 0,309 con un IC 95% (0,142 – 0,672). Sin embargo, cabe señalar las limitaciones de nuestro estudio para evaluar asociación entre HIV con la transfusión es que la ecografía craneal se realizó indistintamente antes o después de recibir las transfusiones por tanto no se sabe si este hallazgo fue incidental. Venkatesh *et al.* determinaron en una revisión sistemática el impacto de las transfusiones en este grupo vulnerable, aunque ninguno de los estudios incluidos tuvo HIV como variable primaria de resultado. Bell *et al.* no encontraron diferencias en la tasa de HIV o HIV grados III y IV combinados en el grupo de transfusión, pero sí observaron una tendencia para más HIV de grado IV.²⁴ El vínculo entre la HIV y la recepción de sangre puede estar relacionado con

el volutrauma y daño de los débiles vasos de en la matriz germinal y además de la acción de la pérdida de oxido nítrico a partir de eritrocitos durante almacenamiento, que perjudicaría la vasodilatación capilar para el paso de eritrocitos donados. Así también ya que se ha demostrado que la sangre que se había almacenado más de 42 días tiene un efecto vaso inhibitorio progresivo inhibiendo la producción endotelial de oxido nítrico en el receptor. Opiniones actuales sobre el vínculo entre la transfusión y el HIV no incluye el estrés oxidativo inducido por el hierro; sin embargo, podría desempeñar un papel importante en la hemorragia intraventricular por ser sangre potencialmente rica en hierro redox activo que daña células del cerebro en desarrollo.³⁴

En cuanto a sepsis, el 53,1% eran pacientes multitransfundidos en nuestro estudio, al igual que Valieva *et al.* no encontramos asociación entre transfusión y la incidencia de sepsis¹⁵, sin embargo también muestran altos porcentajes de sepsis (71%) que ocurrieron dentro de las dos semanas posteriores a la transfusión, cuya relación resulto no significativa. A diferencia de Neal *et al.* que señalan que la transfusión conduce a una respuesta inflamatoria alterada, como resultado de la alteración de los paquetes globulares almacenados que perturban la respuesta inmune innata y condicionan la generación de especies reactivas del oxígeno poshemolisis.⁴⁷

Otra variable bastante estudiada es la Enterocolitis necrotizante NEC, en nuestro estudio el 72,7% de los que desarrollaron NEC fueron multitransfundidos, Mally *et al.*, evaluaron la asociación de NEC de inicio tardío y transfusiones de sangre en prematuros estables y encontraron asociación significativa.³¹ Josephson *et al.* señalan que la enterocolitis relacionada con la transfusión es, una afección multifactorial relacionada con un equilibrio dinámico de mediadores inmunológicos, infecciosos, vasculares, angiogénicos y mecánicos de la integridad de la frontera del borde en cepillo. También parece estar relacionado con cambios particulares que ocurren a las 31-32 semanas después de la concepción, independientemente

de la edad postconcepcional al nacer.³² Así también se ha relacionado la transfusión de sangre y NEC con posibles consecuencias inmunológicas adversas de la recepción de sangre y el momento de esto con la alimentación.²⁹ Según Collard *et al.*, hay evidencia de que cuanto mayor es la edad de almacenamiento de la sangre transfundida más probabilidad de desarrollar NEC, y el estrés oxidativo se ha mencionado como un factor potencial. Sin embargo, la complejidad de esta condición no permite establecer una clara relación entre la transfusión de sangre y el desarrollo de NEC, puede ser un factor, en una condición multifactorial compleja.

Así mismo, en relación a la severidad de retinopatía de la prematuridad se encontró que existe asociación con mayor volumen transfundido en prematuros con una p estadísticamente significativa (p 0,000). En concordancia con nuestros datos Akkoyun I *et al.*²¹ en Corea encontró que a mayor volumen total transfundido los prematuros <1000 g y < 28 sem. con una $p=0,029$ evolucionan a ROP severo. También hallaron que la incidencia de DBP estaba significativamente asociada con el número de transfusiones a los 28 días de vida pero la relación desaparece para las 36 semanas de EGC.²¹ Flores-Nava *et al.* determinaron contrariamente, luego del análisis estratificado del número de transfusiones con eritrocitos, que a mayor número de transfusiones no se incrementó el riesgo de Retinopatía de la prematuridad; y con menos transfusiones el riesgo aumentó, aunque no significativamente con una OR 2.99, IC 95% (1,50-5.99). Algunos trabajos en la literatura señalan como factor de riesgo independiente además otras variables como son: sepsis, uso de diuréticos y surfactante pulmonar.^{11,14, 26,35}

La evaluación de las características de los recién nacidos prematuros multitransfundido y sus factores de riesgo es fundamental no solo para identificarlos como grupo de riesgo y consecuentemente, realizar de manera más eficaz el screening para ROP, sino también para exponerlos lo mínimo necesario a estos efectos de la transfusión.

CONCLUSIONES

En conclusión, ser multitransfundido es un factor de riesgo independiente para desarrollar ROP en pacientes prematuros menores de 34 semanas y/o < 2000 g, hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años.

La severidad de la retinopatía de la prematuridad correlaciona directamente con mayor volumen transfundido en pacientes prematuros menores de 34 semanas y/o < 2000 g, hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Dos de Mayo en los últimos 10 años.

RECOMENDACIONES

Debemos considerar renovar los criterios involucrados en la toma de decisiones de indicar una transfusión sanguínea en neonatos prematuros, no solo considerando las guías internacionales, sino también la situación clínica particular de cada prematuro, para minimizar los riesgos.

Tan importante como es la evaluación oportuna con un fondo de ojo y su seguimiento por oftalmología es la prevención de las pérdidas sanguíneas para evitar exponerlos a los efectos nocivos de la transfusión sobre la morbilidad más frecuente en los prematuros.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Luz C Zepeda Romero. Causas de ceguera infantil [Internet]. VISIÓN 2020. 2011 [citado 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: <https://vision2020la.wordpress.com/2011/12/31/causas-de-ceguera-infantil/>
2. Clark D. Threshold ROP. Br J Ophthalmol. Diciembre de 2004;88(12):1484.
3. González-Urquidi O, Fuente-Torres MA. Incidencia de retinopatía del prematuro en el Hospital Dr. Manuel Gea González. Rev Mex Oftalmol. 2004;78(1):1-4.
4. Weakley DR, Spencer R. Current concepts in retinopathy of prematurity. Early Hum Dev. Septiembre de 1992;30(2):121-38.
5. Carrion JZ, Filho JBF, Tartarella MB, Zin A, Jornada ID. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. Clin Ophthalmol Auckl NZ. 2011; 5:1687-95.
6. Bancalari M. A, González R. R, Vásquez C. C, Pradenas K. L. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. Rev Chil Pediatría. Marzo de 2000;71(2):114-21.
7. Sanchez ME, Andrews BJ, Karr D, Lansingh V, Winthrop KL. The emergence of retinopathy of prematurity in Guatemala. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2010; 47
8. Shinsato RN, Paccola L, Goncalves WA, et al. Frequency of retinopathy of prematurity in newborns at the Clinical Hospital, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo. Arq Bras Oftalmol. 2010; 73(1):60–65
9. Reyes Ambriz. C, Campuzano-Arguello M, Pardo Morales RV. Prevalencia de la Retinopatía en el prematuro. Arch Inv Mat Inf 2011; III (3):132-37 - Buscar con Google [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: <https://www.google.com>
10. Li W-L, He L, Liu X-H, Wang Y-M, Liu J-Q. Analysis of risk factors for retinopathy of prematurity. Int J Ophthalmol. 18 de diciembre de 2011;4(6):631-3.
11. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. Transfusion (Paris). Enero de 2014;54(1):104-8.

12. Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, Powers HJ. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Mayo de 1998; 78(3):F214-219.
13. Marin T, Moore J, Kosmetatos N, Roback JD, Weiss P, Higgins M, et al. Red blood cell transfusion-related necrotizing enterocolitis in very-low-birthweight infants: a near-infrared spectroscopy investigation. *Transfusion (Paris)*. noviembre de 2013;53(11):2650-8.
14. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Butler A, Christensen RD. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion (Paris)*. Junio de 2011;51(6):1170-8.
15. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr.* septiembre de 2009;155(3):331-337.e1.
16. Halliwell B. Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo? *Free Radic Res.* noviembre de 1996; 25(5):439-54.
17. Gutteridge JM, Hou YY. Iron complexes and their reactivity in the bleomycin assay for radical-promoting loosely-bound iron. *Free Radic Res Commun.* 1986; 2(3):143-51.
18. Kanas T, Gladwin MT. Nitric oxide, hemolysis, and the red blood cell storage lesion: interactions between transfusion, donor, and recipient. *Transfusion (Paris)*. Julio de 2012; 52(7):1388-92.
19. Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Storage lesion in banked blood due to hemolysis-dependent disruption of nitric oxide homeostasis. *Curr Opin Hematol.* noviembre de 2009;16(6):515-23.
20. Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev.* octubre de 2009; 85(10 Suppl):S79-82.
21. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* octubre de 2015;10(5):449-53.
22. Jiménez CA de JZ, Valladares MS, Valassi BV. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Gac Médica México.* 2012; 148(1):19-25.
23. Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Rossetti M, Buonocore G, et al. Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 9 de enero de 2004; 89(5):F408-11.

24. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mayo de 2001;84(3):F188-193.
25. Velásquez Z. J, Mejía G. D, Suazo NA. Retinopatía del prematuro en el Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas de Honduras. *Rev Med Hondur.* 2012; 47-52.
26. Pinheiro AM, Silva WA da, Bessa CGF, Cunha HM, Ferreira MÂF, Gomes AHB. Incidência e fatores de risco da retinopatia da prematuridade no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal (RN) - Brasil. *Arq Bras Oftalmol.* 2009; 451-6.
27. Valete CO, Barbosa AD. Atualização sobre transfusão sanguínea e a anemia do prematuro. *Pediatr São Paulo.* 2010; 37-42.
28. Cuenca Q, Alberto C. Factores de riesgo de retinopatía del prematuro en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2011 <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-713893>
29. Díaz M, Cruzado-Sánchez D. Factores de riesgo neonatales asociados a retinopatía de la prematuridad. *Rev. Peru. Epidemiol.* Vol 16 No 2 Agosto 2012.
31. Dani C, Poggi C, Bresci C, Corsini I, Frosini S, Pratesi S. Early fresh-frozen plasma transfusion decreases the risk of retinopathy of prematurity. *Transfusion (Paris).* abril de 2014;54(4):1002-7.
32. Del Vecchio A, Henry E, D'Amato G, Cannuscio A, Corriero L, Motta M, et al. Instituting a program to reduce the erythrocyte transfusion rate was accompanied by reductions in the incidence of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and necrotizing enterocolitis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* octubre de 2013; 26 Suppl 2:77-9.
33. Eder AF, Chambers LA. Non infectious Complications of Blood Transfusion. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de mayo de 2007; 131(5):708-18.
34. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.* agosto de 2012;158(3):370-85.
35. Collard KJ, Godeck S, Holley JE. Blood transfusion and pulmonary lipid peroxidation in ventilated premature babies. *Pediatr Pulmonol.* marzo de 2005;39(3):257-61.

36. Collard KJ, Godeck S, Holley JE, Quinn MW. Pulmonary antioxidant concentrations and oxidative damage in ventilated premature babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* septiembre de 2004; 89(5):F412-416.
37. Collard KJ. Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? *Med Hypotheses.* 2006; 66(2):355-64.
38. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr.* Marzo de 2011;158 (3):403-9.
39. Reynolds JD, Hess DT, Stamler JS. The transfusion problem: role of aberrant S-nitrosylation. *Transfusion (Paris).* Abril de 2011;51(4):852-8.
40. Alexander JT, El-Ali AM, Newman JL, Karatela S, Predmore BL, Lefer DJ, et al. Red blood cells stored for increasing periods produce progressive impairments in nitric oxide-mediated vasodilation. *Transfusion (Paris).* noviembre de 2013;53(11):2619-28.
41. Collard K, White D, Copplestone A. The effect of maximum storage on iron status, oxidative stress and antioxidant protection in paediatric packed cell units. *Blood Transfus Trasfus Sangu.* julio de 2013;11(3):419-25.
42. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* marzo de 2011; 31(3):183-7.
43. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol.* agosto de 2012;36(4):294-305.
44. Hess JR. Red cell changes during storage. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* agosto de 2010;43(1):51-9.
45. Chen-Roetling J, Chen L, Regan RF. Apotransferrin protects cortical neurons from hemoglobin toxicity. *Neuropharmacology.* marzo de 2011;60(2-3):423-31.
46. Caliaperumal J, Ma Y, Colbourne F. Intra-parenchymal ferrous iron infusion causes neuronal atrophy, cell death and progressive tissue loss: implications for intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol.* octubre de 2012; 237(2):363-9.
47. Neal MD, Raval JS, Triulzi DJ, Simmons RL. Innate immune activation after transfusion of stored red blood cells. *Transfus Med Rev.* abril de 2013; 27(2):113-8.

48. Müller KF, Lorenz L, Poets CF, Westerman M, Franz AR. Hepcidin concentrations in serum and urine correlate with iron homeostasis in preterm infants. *J Pediatr.* junio de 2012;160(6):949-953.e2.
49. Kanakoudi F, Drossou V, Tzimouli V, Diamanti E, Konstantinidis T, Germanis A, et al. Serum concentrations of 10 acute-phase proteins in healthy term and preterm infants from birth to age 6 months. *Clin Chem.* abril de 1995; 41(4):605-8.
50. Das KC. Thioredoxin and its role in premature newborn biology. *Antioxid Redox Signal.* Diciembre de 2005; 7(11-12):1740-3.
51. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics.* Abril de 2009;123(4):1208-16.
52. Stark MJ, Keir AK, Andersen CC. Does non-transferrin bound iron contribute to transfusion related immune-modulation in preterms? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* septiembre de 2013;98(5):F424-429.
53. Minghetti L, Suppiej A, Greco A, Franzoi M, Pascoli I, Zanardo V. Oxidative stress in twin neonates is influenced by birth weight and weight discordance. *Clin Biochem.* junio de 2011;44(8-9):654-8.
54. Collard KJ. Transfusion related morbidity in premature babies: Possible mechanisms and implications for practice. *World J Clin Pediatr.* 8 de agosto v cvde 2014; 3(3):19-29.
55. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol.* noviembre de 2006;23(8):451-8.
56. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo M-I, et al. Do Red Cell Transfusions Increase the Risk of Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants? *J Pediatr.* diciembre de 2010;157(6):972-978.e1-3.
57. Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood Transfusion Effect on the Respiratory Pattern of Preterm Infants. *Pediatrics.* 1 de julio de 1987; 80(1):79-84.
58. Keyes WG, Donohue PK, Spivak JL, Jones MD, Oski FA. Assessing the Need for Transfusion of Premature Infants and Role of Hematocrit, Clinical Signs, and Erythropoietin Level. *Pediatrics.* 1 de septiembre de 1989; 84(3):412-7.
60. Van Sorge A, Kerkhoff F, Halbertsma FJ, Schalijs-Delfos N. Severe retinopathy of prematurity in twin-twin transfusion syndrome after multiple blood transfusions. *Acta Ophthalmol (Copenh).* Marzo de 2014; 92(2):e167-168.

ANEXOS

1. Ficha de recolección de datos

I.- DATOS DE FILIACIÓN:

N.º DE FICHA: _____ N.º DE HCL _____

NOMBRES y APELLIDOS: _____

FECHA DE NAC: _____ FECHA DE ALTA: _____

SEXO: MASCULINO (1) FEMENINO (2)

TIPO DE PARTO: EUTOCICO (1) CESAREA (2)

PESO DE NAC: _____(1)<1000 g (2) 1000-1500 (3)<2000

EDAD GESTACIONAL BALLARD _____ <30(1) 30-34 (2) >34 (3)

II FACTORES DE RIESGO

OXIGENOTERAPIA: _____ días

Tiempo de VM _____ 1-6 DIAS () >=7 DIAS ()

CANTIDAD TRANSFUNDIDA: _____() PG

MULTITRANSFUNDIDO: (1) Sí (2)No

SEPSIS: (1) Sí (2)No

HIV: (1) Sí (2)No

EMH: (1) Sí (2) No

NEUMONIA: (1) Sí (2) No

NEC: (1) Sí (2) No

ASFIXIA (1) Sí (2) No

III DATOS CLÍNICOS:

RETINOPATIA DEL PREMATURO :

(0) No ROP (1) ROP I (2) ROP II (3) ROP III

