



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

### **TÍTULO:**

**Evaluación de factores asociados al desarrollo de  
retinopatía de la prematuridad en recién nacidos  
con peso al nacer menor de 1500 gramos admitidos  
en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de  
un hospital de tercer nivel de atención de Lima –  
Perú en el periodo 2008 - 2018**

**Evaluation of factors related to retinopathy of prematurity in very  
low birthweight preterm newborns admitted to a Neonatal  
Intensive Care Unit in a third-level healthcare center in Lima –  
Peru between the years 2008 and 2018**

Alumnos:

Valdivia Trujillo, Alvaro Gabriel

Asesores:

Herbozo Nory, Cecilia Verónica  
Málaga Rodríguez, Germán Javier

Lima – Perú  
2019



## **JURADOS**

- Dra. Maria Luz Rospigliosi Lopez
- Dra. Yolanda Prevost Ruiz
- Dr. Jorge Ricardo Reyes Diaz

## **ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN/TESIS**

- Dra. Cecilia Verónica Herbozo Nory
- Dr. Germán Javier Málaga Rodríguez

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis de forma especial a Dios, a mis padres, hermanos y abuelitos por apoyarme en este largo camino y motivarme siempre a ser mejor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Cecilia Herbozo, al Dr. Germán Málaga y a la Dra. Daniela Bullard por su apoyo para la elaboración del presente proyecto de investigación.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

Introducción.....	11
Objetivos.....	13
Material y Métodos.....	14
Resultados.....	19
Discusión.....	22
Conclusiones.....	26
Referencias bibliográficas.....	27
Tablas, gráficos y figuras.....	31

## **Resumen**

**Antecedentes:** La retinopatía de la prematuridad es causante de millones de casos de discapacidad visual a nivel mundial. Existe poca información sobre su epidemiología, factores asociados con su desarrollo y consecuencias para países de medianos ingresos como Perú. Debido a este déficit de información se decidió realizar el presente estudio.

**Objetivo:** Evaluar factores asociados o protectores al desarrollo de retinopatía de la prematuridad entre los pacientes recién nacidos pre término con peso menor de 1500 gr.

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles que incluyó pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo 2008 – 2018 con registro completo en la base de datos de la red Neocosur. Caso fue definido como paciente recién nacido prematuro con peso al nacer menor de 1500 gr., que haya desarrollado cualquier tipo o grado de retinopatía; y control, como paciente con las mismas características, sin retinopatía. Se llevó a cabo un análisis secundario de la base de datos mencionada.

**Resultados:** La información se obtuvo de 57 casos y 57 controles. Al realizar el análisis bivariado y el análisis multivariado no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual y el desarrollo de retinopatía de la prematuridad (OR 8.47, IC 0-51-141.17,  $p=0.14$ ). El factor principalmente asociado fue el antecedente de sepsis tardía (OR 4.39, IC 1.23-15.76,  $p=0.02$ ).

**Conclusiones:** En nuestro estudio, se observó que en los pacientes con antecedente de sepsis tardía, la probabilidad de desarrollar retinopatía de la prematuridad fue

4.39 veces mayor que en los pacientes que no contaron con este antecedente. Dado que se realizó un análisis secundario de una base de datos, no podemos concluir que las variables que no tuvieron una asociación estadísticamente significativa con retinopatía de la prematuridad, realmente no estén asociadas.

**Palabras clave:** retinopatía de la prematuridad, estudio de casos y controles, sepsis neonatal



## **Abstract**

**Background:** Retinopathy of prematurity is the most important cause of visual impairment around the world, however, in developing countries such as Peru, there is a lack of information about its epidemiology, factors related to its development and consequences. Due to this lack of information we decided to do this study.

**Objectives:** To evaluate factors related to the development or protecting factors of retinopathy of prematurity in very low birthweight newborn patients admitted to the Neonatal Intensive Care Unit from Hospital Cayetano Heredia between years 2008 – 2018 who were completely registered into the Neocosur network database.

**Methods:** Case-control study that included patients admitted to the Neonatal Intensive Care Unit from Hospital Cayetano Heredia between years 2008 – 2018 and completely registered into the Neocosur network database. Case was defined as a premature newborn patient with a birthweight lower than 1500 gr. who developed any type or stage of retinopathy of prematurity; and a control was defined as a patient with similar characteristics without retinopathy.

**Results:** The data was obtained from 57 cases and 57 controls admitted to the Neonatal Intensive Care Unit at Hospital Cayetano Heredia. Bivariate and multivariate analysis showed that exposure to supplementary Oxygen at the age of 36 weeks (postmenstrual age) and retinopathy of prematurity were not significantly associated (OR 8.47, IC 0-51-141.17,  $p=0.14$ ); however, the main factor that suggests association to retinopathy of prematurity was late-onset sepsis (OR 4.39, IC 1.23-15.76,  $p=0.02$ ).

**Conclusion:** Our study showed that in patients with history of late-onset sepsis the probability of developing retinopathy of prematurity was 4.39 times higher than in

patients who did not have that history. Since a secondary analysis from a database was performed, we cannot conclude that variables that did not have statistically significant association with retinopathy of prematurity are not truly related to it.

**Key words:** retinopathy of prematurity, case-control study, neonatal sepsis,

## **INTRODUCCIÓN**

Retinopatía de la prematuridad (ROP) es un desorden neurovascular de los vasos sanguíneos de la retina de los recién nacidos prematuros, principalmente aquellos con bajo peso al nacer, caracterizado por una proliferación fibrovascular anormal localizada en el límite entre las zonas vascularizada y no vascularizada de la retina periférica (1, 2).

A nivel mundial, se considera que aproximadamente 19 millones de niños sufren algún tipo de discapacidad visual; de ellos, entre el 6% y 18% de los casos se atribuye a ROP (2). Un estudio realizado en el año 2011, mostró que, en Latinoamérica, la prevalencia de ROP oscilaba entre 6.6% y 82%, incluyendo todos los estadios; y únicamente la prevalencia de retinopatía severa variaba entre 1.2% y 25%. (3). En Perú, un estudio realizado en el año 2007 en el Instituto Nacional Materno Perinatal, que incluyó recién nacidos con peso < 1500 gr., reportó una incidencia de 70.5% (3). En contraste, un estudio realizado en el Hospital Nacional Dos de Mayo mostró una incidencia de 19.06% entre enero del 2010 y diciembre del 2011 (4) y el estudio más reciente, llevado a cabo en el Instituto Nacional Materno Perinatal, reportó una incidencia de 10.1% para el año 2016; y 7.5%, para el año 2017 (5).

Dentro de los principales factores asociados al desarrollo de ROP se reconoce a la edad gestacional y peso al nacer (6). El estudio multicéntrico conocido como “Crioterapia para ROP” demostró que recién nacidos más prematuros y más pequeños tenían mayor probabilidad de desarrollar formas severas de ROP. Asimismo, el uso de oxígeno suplementario, su concentración y duración, además de ventilación mecánica prolongada fueron algunos de los factores identificados

asociados con su desarrollo (7). Un metanálisis realizado en Italia por Villamor-Martinez et al. reporta una asociación positiva significativa entre corioamionitis y todos los estadios de ROP (8). Recientemente, estudios reportan que los hijos de madres diagnosticadas con anemia requirieron múltiples transfusiones de sangre durante su hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, las cuales, están asociadas con el desarrollo de retinopatía (9). En recién nacidos con Ductus Arterioso Persistente, disminución del flujo sanguíneo sistémico podría generar hipoxia de la retina, promoviendo el desarrollo o progresión de ROP (7). La enterocolitis necrotizante involucra respuestas del sistema inmune ante microorganismos intestinales, generando una cascada inflamatoria que afectaría la angiogénesis de vasos sanguíneos de la retina, convirtiéndola también en un factor asociado a ROP (7, 10). Sepsis neonatal es uno de los factores que con mayor frecuencia se identifica en los recién nacidos que desarrollan ROP, sin importar el tipo o la severidad. Se ha descrito que las infecciones perinatales juegan un rol importante en el desarrollo de ROP. (7, 11).

Un estudio realizado en Estados Unidos reportó que los recién nacidos con extremo bajo peso al nacer alimentados con leche materna presentaron probabilidad de desarrollar ROP (12). De igual forma, en España, se reportó que la alimentación con leche materna redujo en aproximadamente 75% la probabilidad de desarrollar cualquier estadio de retinopatía en recién nacidos prematuros (OR: 0.25, IC 95% de 0.091 a 0.705; p: 0.009) (13).

En nuestro medio, un estudio realizado en el Hospital Regional de Cajamarca evidenció que los pacientes expuestos a oxigenoterapia entre 15 y 21 días tuvieron 6 veces más probabilidades de desarrollar ROP (OR 6.3, IC 1.47-26.83, p=0.013),

mientras que en los expuestos entre 22 y 28 días la probabilidad fue 11 veces mayor (OR 11.25, IC 2.61-48.36,  $p < 0.001$ ) (14). Otro estudio llevado a cabo en el Hospital Nacional dos de Mayo en 2012 reportó una asociación significativa entre ventilación mecánica y ROP (OR 13.63, IC 2.57-72.38,  $p = 0.002$ ) (4).

En el presente estudio exploraremos factores asociados al desarrollo de ROP en los recién nacidos prematuros con peso al nacimiento menor de 1500 gramos, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Cayetano Heredia (HCH) entre los años 2008 y 2018.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar factores asociados al desarrollo y prevención de ROP entre los pacientes recién nacidos prematuros con peso menor de 1500 gr.

### **Objetivo secundario**

Evaluar la asociación entre lactancia materna exclusiva y ROP.

Evaluar la asociación entre sepsis clínica neonatal ROP.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Escenario del estudio**

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Cayetano Heredia.

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional, analítico, tipo casos y controles.

### **Definición de caso y control**

**Caso:** Paciente recién nacido prematuro con peso al nacer menor de 1500 gr., admitido en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con registro completo en la base de datos de la red Neocosur que hayan desarrollado cualquier tipo o grado de ROP.

**Control:** Paciente recién nacido con peso al nacer menor de 1500 gr., admitido en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con registro completo en la base de datos de la red Neocosur que, tras evaluación oftalmológica, no evidenció ROP.

### **Población de estudio**

- Pacientes recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 gr. admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del HCH en entre los años 2008 – 2018 incluidos dentro de la base de datos de la red Neocosur.

La red Neocosur opera mediante el ingreso de datos en línea a través de una ficha virtual estandarizada para cada caso nuevo, los mismos que son actualizados en forma automática, permitiendo a cada centro incluido en la red neonatal poder contar con información estadística local y general. La información que se consigna dentro de la base de datos resulta ser confiable dado que es ingresada principalmente por neonatólogos; además, periódicamente, los datos son revisados

para asegurar la consistencia de la información. El fin de la base de datos de esta red no es el estudio de retinopatía de la prematuridad.

### **Criterios de inclusión**

- Paciente prematuro con peso al nacer menor de 1500 gr.
- Paciente admitido en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del HCH
- Pacientes con registro completo en la base de datos Neocosur correspondiente al HCH.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes fallecidos durante la hospitalización antes de su evaluación para retinopatía

### **Tamaño muestral**

Para el cálculo del tamaño muestral se empleó el software para análisis epidemiológico EPIDAT versión 4.2, el cual, consideró un estudio de casos y controles con exposición binaria. Dentro del software mencionado, se consideraron valores importantes: un Odds Ratio esperado de 3.5 en relación a una de las variables de estudio principales: sepsis. Esto, basado en que múltiples estudios demuestran que, sepsis representa un factor muy asociado al desarrollo de ROP en recién nacidos prematuros; y siendo más específicos, en los menores de 1500 gramos, tal como se reporta en el estudio de Al-Essa *et al*, quienes evidenciaron que la incidencia de ROP era 3.5 veces mayor en el grupo de estos pacientes que desarrolló sepsis, frente a los que no (OR = 3.50, IC 95% 1.02 a 12.2) (15). Del mismo modo, se empleó un OR relacionado a la variable sepsis para poder obtener un tamaño muestral que se ajustara a la información disponible (número de pacientes disponibles) y realizar el estudio. En segundo lugar, consideramos que al

menos el 50% de los controles de nuestro estudio estarían expuestos a la variable ya mencionada (sepsis). Además, se consideró un intervalo de confianza al 95%, una potencia de 80% y una razón de controles por caso de 1 a 1; obteniéndose así una muestra calculada de 92 recién nacidos prematuros (46 casos y 46 controles); sin embargo, por la disponibilidad de información y para mejorar el poder del estudio, todos los casos (n=57) y controles comparables (n=57) fueron incluidos en el estudio. Para obtener este número de controles se llevó a cabo un pareo empleando características variables como edad gestacional, peso al nacimiento y sexo.

### **Definición operacional de variables**

#### **Variable dependiente:**

Se tomó como única variable dependiente a “Retinopatía de la prematuridad”, la cual, se definió como una enfermedad vascular proliferativa que se produce en la retina en desarrollo de recién nacidos prematuros (16).

#### **Variables de Pareo:**

Se realizó el pareo empleando las variables edad gestacional, sexo y peso al nacimiento, cuantificado en gramos.

#### **Variables independientes:**

Hipertensión gestacional se definió como elevación de la presión arterial materna por encima de 140/90 mmHg tras las 20 semanas de gestación (17). Restricción del crecimiento intrauterino fue definido como una tasa de crecimiento menor de la esperada para un feto, basada en raza y sexo (18). Severidad de displasia broncopulmonar fue estratificada en leve, moderada y severa. La localización de la lesión se dividió en zonas 1, 2 o 3 según la Clasificación Internacional de ROP; así,



empleando el mismo recurso se estratificó la Severidad de ROP en estadíos del 1 al 5; y se definió Enfermedad Plus como presencia de vasos sanguíneos dilatados en el iris del recién nacido, pobre dilatación pupilar, dilatación venosa, tortuosidad de arterias y opacidad del vítreo (2). Sepsis temprana fue definida como un cuadro clínico instalado durante las primeras 72 horas de vida; por otro lado, Sepsis tardía se definió como uno instalado tras las 72 horas de vida (19). Otras variables independientes empleadas fueron Oxígeno durante 28 días, Oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, edad del diagnóstico de ROP, Ductus Arterioso Persistente, Enterocolitis Necrotizante, número de sepsis clínicas, duración de terapia con Oxígeno (días), duración de ventilación mecánica (días), total de días de nutrición parenteral total (NPT), lactancia materna exclusiva a los 28 días de vida, cantidad de leche materna y fórmula a los 7, 14 y 28 días de vida (ml), corticoides antenatales y peso a los 28 días de vida (gr.)

### **Procedimientos y técnicas**

La extracción de información se realizó después de la autorización al acceso a la base de datos de la Red Neocosur, la cual registró a cada uno de los pacientes recién nacidos admitidos en la UCI Neonatal en el periodo comprendido entre los años 2008 y 2018. Se creó una nueva base de datos en Microsoft Excel 2016 donde se colocó la información perteneciente a cada variable, luego dicha base se trasladó al programa STATA v. 15 para realizar la limpieza de la misma. Primero, se revisó que no hubiera códigos de identificación duplicados; luego, se eliminaron los datos inconsistentes; y finalmente, para los datos desconocidos, principalmente para las variables de “Severidad de displasia broncopulmonar” y “Localización de la lesión (zona)” se procedió a verificar que realmente faltara esa información.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis secundario de la base de datos de la red Neocosur empleando el programa STATA v. 15. La estadística descriptiva, incluyó valores de tendencia central y frecuencias para describir las variables independientes (clínicas).

La estadística analítica se inició con el análisis bivariado, para buscar asociación entre las variables independientes y la variable dependiente (ROP). Se utilizaron pruebas no paramétricas como chi cuadrado para las variables cualitativas y U-Mann-Whitney para las variables cuantitativas; y se consideró un valor  $p < 0.05$  como significativo. Posteriormente, se reportó el Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) 95% para las variables cuyo valor “p” fue estadísticamente significativo en el análisis inicial ( $p < 0.05$ ). En el análisis multivariado se realizó una regresión logística; en la cual se incluyeron las variables independientes que, tras la segunda etapa del análisis bivariado (Odds Ratio), obtuvieron un nuevo valor de “p” y un Intervalo de Confianza estadísticamente significativos. Finalmente, se realizó un análisis de subgrupo en el que también se emplearon medidas de tendencia central (mediana y rango intercuartílico) dada la distribución no normal de las variables y prueba de U-Mann-Whitney para el análisis de las mismas.

### **Aspectos éticos**

El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Constancia 311-15-19) bajo la categoría de “exento”, exonerando el uso de consentimiento informado. La identidad de cada participante fue codificada en números manteniendo el anonimato y respetando la confidencialidad de la información personal.

## **RESULTADOS**

De un total de 598 recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 gramos admitidos en la UCI Neonatal del Hospital Cayetano Heredia entre 2008 y 2018 se excluyeron a un total de 305 que fallecieron antes de ser evaluados para descartar ROP. Por tanto, fueron incluidos 293 recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 gramos, de los cuales, se eligieron a todos las pacientes con algún grado de ROP como casos (n=57) y, posteriormente, se realizó un pareo basado en edad gestacional, peso y sexo similares, tras lo que se obtuvo 57 pacientes como controles (Figura 1).

Tanto para los casos y los controles se encontró alrededor de 58% varones y 42% mujeres. La media de edad gestacional de los casos fue 29.2 (desviación estándar [DE]=  $\pm 2.7$ ), mientras que para los controles fue de 29.3 (desviación estándar [DE]=  $\pm 2.6$ ). La media de peso al nacimiento para los casos fue de 1035.9 gramos (desviación estándar [DE]=  $\pm 227.6$ ) y para los controles 1093.8 gramos (desviación estándar [DE]=  $\pm 205.5$ ). Según sus características grupos son similares y comparables entre sí.

Con respecto a las características clínicas de los pacientes la exposición a oxígeno suplementario durante 28 días fue más prevalente en el grupo de casos con un 64.8% (35/57) frente a un 42.1% (24/57) en los controles; y, consecuentemente, la exposición a oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual también con 50% (27/54) frente a 16.1% (9/56). La prevalencia de estadios más severos de displasia broncopulmonar fue mayor en el grupo de casos que en controles, es así, que el 30.6% (15/49) del primer grupo desarrolló un grado severo de esta patología frente a un 7.7% (4/52) de los segundos. Por su parte, la

prevalencia de Ductus Arterioso Persistente fue significativamente mayor en el grupo de los casos con un 71.9% (41/57) en comparación con el 47.4% (27/57) del grupo control. Al explorar la exposición a Enterocolitis Necrotizante, se reportó una mayor prevalencia en el grupo de los casos que en los controles, con un 28.1% (16/57) y 15.8% (9/57), respectivamente. El desarrollo de sepsis tardía demostró haber sido más prevalente en el grupo que desarrolló algún grado de ROP (casos) con un 38.6% (22/57) frente al 15.8% (9/57) de pacientes del grupo control. Los pacientes que recibieron lactancia materna exclusiva hasta la edad de 28 días de vida (post-parto) pertenecieron principalmente a los controles, alcanzando un 47.4% (27/57), por encima del 35.1% (20/57) que mostró el grupo de casos; de igual manera, recibir el esquema completo de corticoides antenatales fue más prevalente en el grupo de controles que en casos, con un 48.2% (27/56) y 31.6% (18/57), respectivamente. La mediana de peso en gramos a la edad de 28 días de nacido (post-parto) en pacientes con retinopatía fue mayor en los controles que en los casos, contrario a los días de exposición a ventilación mecánica, variable en que la mediana fue superior en los casos; ambas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.005$ ) (Ver Tabla 1).

El análisis bivariado, mostró asociaciones estadísticamente significativas entre sepsis tardía y el desarrollo de retinopatía de la prematuridad (OR 3.35, IC 1.38-8.16,  $p = 0.08$ ); así como también entre esta última y la exposición a oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual (OR 5.22, IC 2.14-12.72,  $p < 0.001$ ). Displasia broncopulmonar moderada también se encontró significativamente asociada a retinopatía en sus grados moderado (OR 4.89, IC 1.15-20.76,  $p = 0.03$ ) y severo (OR 6.88, IC 1.98-23.84,  $p = 0.002$ ). Otra asociación

estadísticamente significativa, fue la reportada entre Ductus Arterioso Persistente y el desarrollo de retinopatía (OR 2.85, IC 1.31-6.19,  $p=0.008$ ). El antecedente de hipertensión gestacional estuvo asociado a ROP como un factor protector para su desarrollo (OR 0.29, IC 0.13-0.71,  $p=0.006$ ) (Ver tabla 2). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la ingesta de leche materna y el desarrollo de ROP al realizar el análisis de subgrupo (47 pacientes) (Ver Tabla 3). Al realizar el análisis multivariado de regresión logística, casi todas las asociaciones previas dejaron de ser significativas, entre ellas: exposición a oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual (OR 8.47, IC 0-51-141.17,  $p=0.14$ ), un grado moderado de displasia broncopulmonar (OR 0.82 , IC 0.03-22.62,  $p=0.91$ ), grado severo de displasia broncopulmonar (OR 1.2, IC 0.03-38.31,  $p=0.91$ ), Ductus Arterioso Persistente (OR 1.53, IC 0.44-5.30,  $p=0.51$  y el antecedente de hipertensión gestacional (OR 0.34, IC 0.11-1.04,  $p=0.06$ ); resultando así únicamente significativa la variable sepsis tardía; observándose que la probabilidad de desarrollar retinopatía de la prematuridad fue 4.39 veces mayor en pacientes con antecedente de sepsis tardía con un IC95% 1.23-15.76 y un valor  $p=0.02$  (Ver Tabla 2).

Con respecto a las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con ROP, resalta que la mayoría tuvo entre 28 y 30 semanas de edad gestacional, con un 43.9% (25/57); así también, la mayoría pesó entre 750 y 999 gramos, con el mismo porcentaje. La prevalencia de Enfermedad Plus fue de 22.8% (13/57); por su parte, la Zona reportada como más afectada en los exámenes de fondo de ojo fue la Zona II, con un 68.8% (22/32) y el grado de retinopatía más reportado fue el Grado I con 40.4% (23/57) (Ver Tabla 4).

## **DISCUSIÓN**

En el presente estudio, no se encontró asociación significativa entre la exposición a oxígeno suplementario y retinopatía de la prematuridad. Hallazgo que contradice a lo reportado, en estudios de nuestro medio como el realizado en el Hospital Regional de Cajamarca en el que se reporta que los pacientes que recibieron oxigenoterapia entre 15 y 21 días la probabilidad de desarrollar ROP fue 6.3 veces mayor que en los expuestos por menos de 8 días (OR 6.3 IC 95% 1.47-26.83;  $p=0.013$ ), de la misma manera, en pacientes expuestos a O<sub>2</sub> por más de 22 días la probabilidad de desarrollar ROP fue 11.25 veces mayor (OR 11.25 IC 95% 2.61-48.36;  $p<0.001$ ) (14). A nivel internacional, también hay discordancia con nuestro hallazgo, así, un estudio realizado en Brasil difirió con los resultados de este estudio, reportando variables relacionadas a oxigenoterapia como significativas; entre ellas tiempo de oxigenoterapia y concentración de O<sub>2</sub> administrada mediante tubo endotraqueal (OR 40.64;  $p<0.001$ ) y tiempo de oxigenoterapia y concentración de O<sub>2</sub> administrada mediante CPAP (OR 6.00;  $p<0.00$ ) (20). Resulta importante realizar la aclaración que el último estudio mencionado fue diseñado como una cohorte retrospectiva para demostrar específicamente la influencia de oxígeno en el desarrollo y progresión de ROP en pacientes recién nacidos, a diferencia del presente estudio en el que se evalúan múltiples factores asociados y el análisis es ajustado por varios de ellos. En otras latitudes, un estudio realizado en Corea del Sur, consideró la duración total de oxigenoterapia como factor asociado al desarrollo de ROP, pero sobre todo se tomó en cuenta la duración total de ventilación mecánica (OR 1.035, IC 95% 1.015-1.055;  $p<0.001$ ) (21). El amplio Intervalo de Confianza obtenido para la variable “Oxígeno a las 36 semanas de edad

postmenstrual” sugiere que el resultado estadísticamente no significativo puede deberse a un tamaño de muestra muy pequeño, además todas las variables relacionadas con oxigenoterapia fueron evaluadas con “sí” y “no”, lo que pudo haberles restado significancia, a diferencia del estudio realizado en Cajamarca, en el que la variable “días de duración de oxigenoterapia” fue estratificada y obtuvo una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de ROP. Por estos motivos, a partir de nuestro estudio, no podemos concluir que la exposición a oxígeno suplementario y ROP no estén asociados. Otros factores que pudieron influenciar en este resultado son el diseño del estudio y el hecho de incluir únicamente una Unidad Neonatal.

La que mostró asociación significativa con ROP fue sepsis tardía. Este resultado se corrobora con un estudio llevado a cabo en Omán, donde, la exposición a sepsis tardía fue uno de los factores con mayor asociación al desarrollo de ROP tras un análisis multivariado (OR 7.42 IC 95% 1.21-46.04;  $p=0.03$ ) (22). De igual manera, Thomas et al., en Canadá reportaron una asociación significativa entre sepsis tardía y ROP (OR 1.35 IC 95% 1.16-1.67) (23). En Perú, el estudio llevado a cabo en el Hospital de Cajamarca evidenció una asociación no significativa entre sepsis y ROP (OR 9.8 IC 95% 0.42-2.26;  $p=0.97$ ), al igual que un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia por Gayoso et al., entre los años 2005 y 2011 (14, 24).

La asociación entre lactancia materna y ROP no resultó estadísticamente significativa, al igual que en un estudio realizado en Brasil. Esto podría estar explicado principalmente por las pequeñas cantidades de leche materna que los pacientes incluidos en ambos estudios recibieron, las cuales resultarían insuficientes para ejercer el efecto protector de la leche materna en recién nacidos

prematuros con riesgo de desarrollar ROP (25). Por otro lado, Zhou et al., concluyeron que la ingesta de leche materna despliega un rol protector frente al desarrollo de cualquier grado de ROP (OR 0.29 IC 95% 0.12-0.72). Los resultados de este estudio demostraron una asociación significativa entre la cantidad de leche materna ingerida por el paciente y el nivel de protección frente a retinopatía; sin embargo, a pesar que esta relación es innegable cuando la alimentación es exclusivamente mediante leche materna, es difícil demostrarla cuando los recién nacidos son alimentados con leche materna y fórmula a la vez (26). Es importante enfatizar que el análisis llevado a cabo dentro de este subgrupo fue considerado un análisis exploratorio y, a partir de él, no podemos concluir que no exista asociación entre leche materna y ROP dado que desconocemos factores que pudieron tener importante influencia durante su ingesta (ej. Paciente en estado séptico) y que habrían modificado el volumen ingerido, el efecto ejercido y la asociación resultante con ROP.

En nuestro estudio, el antecedente de hipertensión gestacional resultó un factor protector para el desarrollo de ROP con un OR: 0.34; sin embargo, la asociación no fue estadísticamente significativa (IC 95% 0.11-1.04;  $p=0.06$ ), coincidiendo con lo obtenido en el estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia entre 2005 y 2011 (24) y otro en Canadá en el que no se evidencia significancia tras una regresión logística, pero resalta que si realizamos el análisis diferenciando entre preeclampsia, hipertensión gestacional e hipertensión crónica podríamos obtener diferentes hallazgos (23). El mecanismo que hasta ahora se atribuye al probable efecto protector de la hipertensión gestacional frente a retinopatía son los elevados niveles de factores antiangiogénicos tanto en sangre como líquido amniótico. Por el



contrario, existen estudios cuyos resultados difieren con lo evidenciado en el nuestro, como uno realizado en Turquía, en el que se asoció preeclamsia materna a ROP de forma significativa como un factor de riesgo (OR 3.2 IC 95% 1.002-11.535;  $p=0.045$ ) (27). Se necesitan estudios más amplios para poder definir la relación entre la variable en cuestión y el desarrollo o prevención de ROP.

Con respecto a las características epidemiológicas de los pacientes con ROP dentro de nuestro medio, en el estudio realizado en el año 2014 en el Hospital Regional de Cajamarca el estadio de ROP que más se reportó fue el Estadio I con un 91.5% (14), al igual que en el realizado en el año 2012 en el Hospital Regional Docente Las Mercedes en Chiclayo, con un 51.3% (28); porcentajes que superan al 40.4% registrado para el Estadio I en el presente estudio. Así también encontramos que en el estudio realizado en Cajamarca solamente se registró un 4.2% de Enfermedad Plus entre los pacientes con ROP (14), mientras que en nuestro estudio evidenciamos un 22.8% de prevalencia en ese grupo.

Este estudio presentó varias limitaciones: la selección de los casos se realizó mediante un proceso no aleatorizado. Otra limitación estuvo representada por la temporalidad, pues al tomar 10 años, constantes cambios y renovaciones se realizaron en la base de datos y los usuarios fueron variando. Al realizarse un análisis secundario la base de datos de la Red Neocosur, donde la información es consignada de forma estandarizada y cuyo fin no es el estudio de factores asociados al desarrollo o prevención de ROP, no podemos concluir que las variables que, tras el análisis, no tuvieron una asociación significativamente estadística con ROP, realmente no estén asociadas a ella.

## **CONCLUSIONES**

Dentro la población de recién nacidos pre-término con peso al nacer menor de 1500 gramos admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Cayetano Heredia entre los años 2008 y 2018 se halló asociación estadísticamente significativa entre sepsis tardía y retinopatía de la prematuridad.

Se requieren mayores estudios con un tamaño muestral más amplio y que incluyan a más Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales del para poder obtener asociaciones significativas entre el resto de variables evaluadas y retinopatía de la prematuridad; y que sean extrapolables a toda la población de recién nacidos pre-término con peso al nacer menor de 1500 gr. Dentro del territorio nacional.

## **DECLARACIÓN DEL AUTOR**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kang, H., Choi, E., Byeon, S., Kim, S., Koh, H., Lee, S. and Kim, M. (2018). Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Retinopathy of Prematurity: Efficacy, Safety, and Anatomical Outcomes. *Korean Journal of Ophthalmology*, 32(6), p.451.
2. Fierson, W. (2018). Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *The American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology*, 142(6), p.e20183061
3. Fortes Filho, J., Fortes Filho and Zin, A. (2011). Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clinical Ophthalmology*, p.1687.
4. Díaz M., Cruzado-Sánchez D. Factores de riesgo neonatales asociados a retinopatía de la prematuridad. *Revista peruana de epidemiología*, 2012; 16 (2) [4 pp.]
5. Mendoza Díaz, K. (2018). Incidencia y perfil epidemiológico de recién nacidos prematuros con retinopatía de la prematuridad en el Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima - Perú. Médico Cirujano. Universidad Nacional Federico Villarreal.
6. Leng, Y., Huang, W., Ren, G., Cai, C., Tan, Q., Liang, Y., Yang, W. and Gao, Z. (2018). The treatment and risk factors of retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. *BMC Ophthalmology*, 18(1).
7. Kim, S., Port, A., Swan, R., Campbell, J., Chan, R. and Chiang, M. (2018). Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Survey of Ophthalmology*, 63(5), pp.618-637.

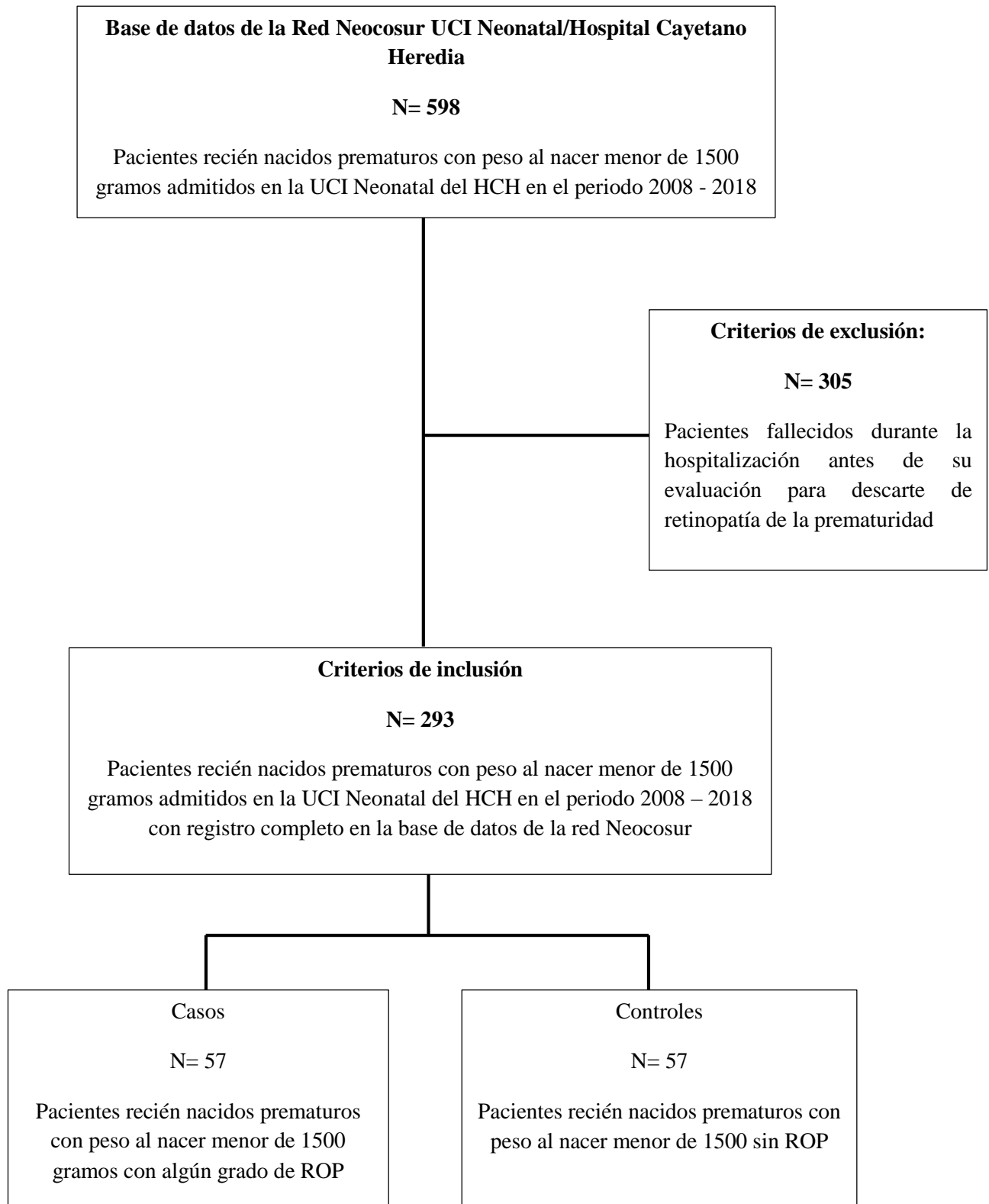
8. Villamor-Martinez, E., Cavallaro, G., Raffaelli, G., Mohammed Rahim, O., and Villamor, E. (2018). Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(10), p.e0205838.
9. Dai, A., Demiryürek, S., Aksoy, S., Perk, P., Saygili, O. and Güngör, K. (2015). Maternal Iron Deficiency Anemia as a Risk Factor for the Development of Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Neurology*, 53(2), pp.146-150.
10. Tanner, S., Berryhill, T., Ellenburg, J., Jilling, T., Cleveland, D., Lorenz, R. and Martin, C. (2015). Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *The American Journal of Pathology*, 185(1), pp.4-16.
11. Dammann, O. (2010). Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*, 99(7), pp.975-977.
12. Heller, C., O'Shea, M., Yao, Q., Langer, J., Ehrenkranz, R. and Poindexter, B. (2007). Human Milk Intake and Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants. *PEDIATRICS*, 120(1), pp.1-9.
13. Ginovart, G., Gich, I. and Verd, S. (2016). Human milk feeding protects very low-birth-weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(23), pp.3790-3795
14. Ventura, J. (2014). Incidencia y factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en el periodo enero 2012 - diciembre 2013. Médico Cirujano. Universidad Nacional de Cajamarca.

15. Al-Essa, M., Azad, R. and Rashwan, N. (2000). Threshold Stage of Retinopathy of Prematurity: Maternal and Neonatal Risk Factors. *Annals of Saudi Medicine*, 20(2), pp.129-131.
16. Mintz-Hittner, H., Geloneck, M. and Chuang, A. (2016). Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*, 123(9), pp.1845-1855.
17. Roberts, J., August, P., Bakris, G., Barton, J., Bernstein, I., Druzin, M., Gaiser, R. and Martin Jr., J. (2013). Hypertension in pregnancy. 1st ed. Washington DC, pp.14-15.
18. Kesavan, K. and Devaskar, S. (2019). Intrauterine Growth Restriction. *Pediatric Clinics of North America*, 66(2), pp.403-423.
19. Shane, A., Sánchez, P. and Stoll, B. (2017). Neonatal sepsis. *The Lancet*, 390(10104), pp.1770-1780.
20. Pastro, J. and Toso, B. (2019). Influence of oxygen in the development of retinopathy of prematurity. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 72(3), pp.592-599.
21. Chang, J. (2019). Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLOS ONE*, 14(7), p.e0219934.
22. Al-Mulaabed, S., Reyes, Z., Bataclan, Al-Waili, H. and Al-Wahibi, F. (2017). Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. *Oman Journal of Ophthalmology*, 10(1), p.26.
23. Thomas, K., Shah, P., Canning, R., Harrison, A., Lee, S. and Dow, K. (2015). Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian

- neonatal intensive care units. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 8(3), pp.207-214.
24. Gayoso M, Genaro S, Sáenz S, Webb D, Rospigliosi M, Rivera F. Preeclampsia como factor asociado al desarrollo de retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer, nacidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero 2005 y diciembre 2011. *Rev. Peru. Pediatr.* 2013; 66(1): 73-83.
25. Fonseca, L., Senna, D., Eckert, G., Silveira, R. and Procianoy, R. (2018). Association between human breast milk and retinopathy of prematurity. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 81(2).
26. Zhou, J., Shukla, V., John, D. and Chen, C. (2015). Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *PEDIATRICS*, 136(6), pp.e1576-e1586.
27. GEBEŞÇE, A., USLU, H., KELEŞ, E., YILDIRIM, A., GÜRLER, B. and TONBUL, A. (2016). Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 46, pp.315-320.
28. Gutiérrez-Gutiérrez, C., Vergara-Wekselman, E., Rojas-Herrera, P. and Labrín-Palacios, C. (2012). Retinopatía de la prematuridad en el hospital Regional Docente Las Mercedes. Chiclayo 2007-2009. *Revista Cuerpo Médico HNAAA*, 5(1), pp.30-32.

## **TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS**

Flujograma de recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 gr. incluidos en el estudio de casos y controles entre los años 2008 y 2018



**Tabla 1. Análisis bivariado de factores asociados al desarrollo de retinopatía de la prematuridad (ROP) en pacientes recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 gr. admitidos en la UCI Neonatal del Hospital Cayetano Heredia entre los años 2008 y 2018**

<b>Características</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Total</b>	<b>valor p<sup>†</sup></b>
<b>Restricción de crecimiento intrauterino</b>				
<b>Sí</b>	11 (19.3%)	8 (14.1%)	19 (16.7%)	0.45
<b>No</b>	46 (80.7%)	49 (85.9%)	95 (83.3%)	
<b>Oxígeno durante 28 días</b>				
<b>Sí</b>	35 (64.8%)	24 (42.1%)	59 (53.2%)	0.02
<b>No</b>	19 (35.2%)	33 (57.9%)	52 (46.9%)	
<b>Oxígeno a las 36 semanas de edad postmestruar</b>				
<b>Sí</b>	27 (50%)	9 (16.1%)	36 (32.7%)	<0.001
<b>No</b>	27 (50%)	47 (83.9%)	74 (67.3%)	
<b>Antecedente de Hipertensión gestacional</b>				
<b>Sí</b>	10 (18.9%)	25 (43.9%)	35 (31.8%)	0.005
<b>No</b>	43 (81.1%)	32 (56.1%)	75 (68.2%)	
<b>Severidad de displasia broncopulmonar</b>				
<b>Ninguna</b>	18 (36.7%)	33 (63.5%)	51 (50.5%)	0.003
<b>Leve</b>	8 (16.3%)	12 (23.1%)	20 (19.8%)	
<b>Moderada</b>	8 (16.3%)	3 (5.8%)	11 (10.9%)	
<b>Severa</b>	15 (30.6%)	4 (7.7%)	19 (18.8%)	
<b>Ductus arterioso persistente</b>				
<b>Sí</b>	41 (71.9%)	27 (47.4%)	68 (59.7%)	0.008
<b>No</b>	16 (28.1%)	30 (52.6%)	46 (40.4%)	
<b>Enterocolitis necrotizante</b>				
<b>Sí</b>	16 (28.1%)	9 (15.8%)	25 (21.9%)	0.11
<b>No</b>	41 (71.9%)	48 (84.2%)	89 (78.1%)	
<b>Sepsis temprana</b>				
<b>Sí</b>	2 (3.5%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)	0.56
<b>No</b>	55 (96.5%)	56 (98.3%)	111 (97.4%)	



<b>Sepsis tardía</b>				
<b>Sí</b>	22 (38.6%)	9 (15.8%)	31 (27.2%)	0.006
<b>No</b>	35 (61.4%)	48 (84.2%)	83 (72.8%)	
<b>Lactancia materna exclusiva a los 28 días</b>				
<b>Sí</b>	20 (35.1%)	27 (47.4%)	47 (41.2%)	0.18
<b>No</b>	37 (64.9%)	30 (52.6%)	67 (58.8%)	
<b>Corticoide antenatal (al menos una dosis)</b>				
<b>Sí</b>	38 (66.7%)	43 (76.8%)	81 (71.7%)	0.23
<b>No</b>	19 (33.3%)	13 (23.2%)	32 (28.3%)	
<b>Corticoide antenatal (esquema completo)</b>				
<b>Sí</b>	18 (31.6%)	27 (48.2%)	45 (39.8%)	0.07
<b>No</b>	39 (68.4%)	29 (51.8%)	68 (60.2%)	
<b>Número de sepsis clínicas*</b>	1 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.61
<b>Duración de ventilación mecánica (días)*</b>	9 (1-30)	3 (0-15)	6 (0-21)	0.02
<b>Días con nutrición parenteral total*</b>	19 (11-28)	15.5 (9.5-29.5)	17 (10-28)	0.48
<b>Peso a los 28 días de nacido (gramos)*</b>	1260 (1060-1560)	1505 (1280-1650)	1360 (1130-1588)	0.004
<b>Duración de terapia con oxígeno (días)*</b>	28 (8-59)	20 (6-41)	21.5 (7-46)	0.05

†: prueba de chi cuadrado. \*: prueba de Mann-Whitney

**Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística de factores asociados al desarrollo de retinopatía de la prematuridad en pacientes recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 gr. admitidos en la UCI Neonatal del Hospital Cayetano Heredia entre los años 2008 y 2018**

Variables	Análisis bivariado			Análisis multivariado*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sepsis tardía	3.35	1.38-8.16	0.008	4.39	1.23-15.76	0.02
Oxígeno durante 28 días	2.53	1.18-5.45	0.05			
Oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual	5.22	2.14-12.72	<0.001	8.47	0.51-141.17	0.14
Antecedente de hipertensión gestacional	0.29	0.13-0.71	0.006	0.34	0.11-1.04	0.06
Severidad de displasia broncopulmonar						
Ninguna	Ref.			Ref.		
Leve	1.22	0.42-3.54	0.71	0.48	0.09-2.45	0.38
Moderada	4.89	1.15-20.76	0.03	0.82	0.03-22.62	0.91
Severa	6.88	1.98-23.84	0.002	1.2	0.03-38.31	0.91
Ductus arterioso persistente	2.85	1.31-6.19	0.008	1.53	0.44-5.30	0.51
Duración de ventilación mecánica (días)*	1.02	0.99-1.03	0.10			
Peso a los 28 días de nacido (gramos)*	0.99	0.996-0.999	0.004	0.99	0.99-1.01	0.51

\* Ajustado por sepsis tardía, administración de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, antecedente de hipertensión gestacional, severidad de displasia broncopulmonar, ductus arterioso persistente, duración de ventilación mecánica y peso a los 28 días de nacido.

**Tabla 3. Análisis bivariado de consumo de leche materna y fórmula a los 7, 14 y 28 días de vida y su asociación con el desarrollo de retinopatía de la prematuridad en subgrupo de 47 pacientes.**

Características	Total <sup>1</sup>	ROP*		valor p <sup>t</sup>
		Sí (n=20)	No (n=27)	
Lactancia materna a los 7 días de vida (ml) (n=43)	25 (10-47)	26 (7.8-53.5)	16 (10-31.5)	0.48
Fórmula a los 7 días de vida (ml) (n=4)	20 (14.5-38)	38 (21-55)	14.5 (10-19)	0.12
Lactancia materna a los 14 días de vida (ml) (n=37)	78 (33-126)	46 (17-140)	90.5 (65-126)	0.17
Fórmula a los 14 días de vida (ml) (n=9)	46 (20-55)	48 (46-114)	24.5 (19-42)	0.18
Lactancia materna a los 28 días de vida (ml) (n=33)	55.5 (28-137)	50.5 (30-137)	56.5 (25-139.5)	0.98
Fórmula a los 28 días de vida (ml) (n=13)	88.5 (21-109)	60 (30-142)	97 (12-103)	0.94

\*Retinopatía de la prematuridad. <sup>1</sup>Prueba de Mann-Whitney. <sup>t</sup>Mediana (p25-p75)

**Tabla 4. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 gramos con algún grado de retinopatía de la prematuridad**

<b>Características epidemiológicas de pacientes con ROP</b>	<b>57(100%)</b>
<b>Edad Gestacional</b>	
<28 semanas	16 (28.1%)
28-30 semanas	25 (43.9%)
31-33 semanas	14 (24.5%)
34-36 semanas	2 (3.5%)
<b>Peso al nacer</b>	
<750 gr.	4 (7%)
750-<1000 gr.	25 (43.9%)
1000-<1250 gr.	16 (28.1%)
1250-<1500 gr.	11 (19.3%)
1500 gr.	1 (1.7%)
<b>Enfermedad plus</b>	13 (22.8%)
<b>Zona comprometida</b>	
Zona I	4 (12.5%)
Zona II	22 (68.8%)
Zona III	6 (18.7%)
<b>Estadío de enfermedad</b>	
Grado 0	1 (1.7%)
Grado I	23 (40.4%)
Grado II	14 (24.6%)
Grado III	17 (29.8%)
Grado IV	2 (3.5%)