



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**"EL MUY BAJO PESO AL NACER COMO FACTOR
DE RIESGO PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS
DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA EN TRES
HOSPITALES DE LIMA METROPOLITANA"**

**“Very low birth weight as a risk factor for infectious
diseases during the first year of life in three hospitals of
Lima metropolitan”**

ALUMNOS:

Víctor Manuel Andrés Patricio Miranda

Kevin José Turpo Espinoza

Mariluz Rosa Novoa Gutiérrez

ASESORES:

Theresa Jean Ochoa Woodell

Cesar Paul Eugenio Cárcamo Cavagnaro

LIMA - PERÚ

2020

JURADO

Coordinador del Jurado: Dra. Yolanda Prevost Ruiz

Profesor Calificador: Dra. Maria Luz Rospigliosi Lopez

Profesor Calificador: Dr. Roger Hernández Diaz

ASESORES

Dra. Theresa Jean Ochoa Woodell

Dr. Cesar Paul Eugenio Cárcamo Cavagnaro

DEDICATORIA

A Dios, a nuestros padres, y a nuestras familias por su amor y apoyo a lo largo de la carrera.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al grupo de investigación NEOLACTO por facilitar la información de su estudio para hacer posible este trabajo.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR

La presente tesis es un trabajo de investigación original.

No ha sido utilizada para la obtención de algún otro grado o título.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	1
MATERIALES Y MÉTODOS	4
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
TABLAS Y GRÁFICOS	

RESUMEN

Antecedentes: Los niños con muy bajo peso al nacer (MBPN), aquellos con peso de nacimiento <1 500g, presentan mayor morbimortalidad durante el primer año de vida. **Objetivo:** Determinar si en nuestro medio el MBPN es un factor de riesgo para mayor morbilidad infecciosa durante el primer año de vida. **Materiales y Métodos:** Estudio tipo cohorte retrospectivo, basado en un análisis secundario de un ensayo clínico, que incluyó 200 recién nacidos vivos al alta con peso <1 500g y 157 con peso entre 1 500g y 2 000g. Se calculó la frecuencia, incidencia y razón de incidencias (RR) de las morbilidades infecciosas. **Resultados:** En general, los niños con MBPN tuvieron mayor incidencia de infecciones, pero no presentaron un mayor riesgo significativo (RR:1.5, IC: 0.9-1.3). Asimismo, las infecciones respiratorias altas (IRAs) fueron las de mayor incidencia. Los niños con MBPN presentaron mayor riesgo de infecciones respiratorias bajas (IRBs) (RR:1.4, IC: 1.0-2.1) y de hospitalizaciones por causa infecciosa (RR:2.4, IC: 1.4-4.3). La tasa de mortalidad por causa infecciosa fue de 0.82 muertes por 10 000 niño-días de seguimiento (NDS). **Conclusiones:** El MBPN fue identificado como un factor de riesgo para IRBs y hospitalizaciones de causa infecciosa, durante el primer año de vida. Sin embargo, no se identificó como factor de riesgo para morbilidad infecciosa en general. Por otro lado, las IRAs fueron identificadas como las más frecuentes en niños como MBPN.

Palabras clave: *recién nacido de muy bajo peso, infección, hospitalización, atención de emergencias*

ABSTRACT

Background: Children with very low birth weight (VLBW), those with a weight <1 500g, have higher morbidity and mortality during the first year of life.

Objective: Determine if in our context the VLBW is a risk factor for more infections in the first year of life. **Materials and Methods:** Retrospective cohort

study, based on a secondary analysis of a clinical trial, that included 200 newborns alive at discharge with a weight <1 500g and 157 with weight between 1 500g and

2 000g. The prevalence, incidence and incidence ratio (RR) of infectious morbidities were calculated. **Results:** In general, children with VLBW had a higher

incidence of infections, but not an increased significant risk (RR:1.5, CI: 0.9-1.3).

The upper respiratory tract infections (URTIs) were the ones with the highest incidence. Children with VLBW had a higher risk of lower respiratory tract

infections (LRTIs) (RR:1.4, CI:1.0-2.1) and hospitalizations due to an infectious disease (RR:2.4, CI:1.4-4.3). The mortality rate due to infectious diseases was 0.82

deaths per 10,000 child-days of follow-up (CDOFU). **Conclusions:** The VLBW was identified as a risk factor for LRTIs and hospitalizations due to infectious

diseases during the first year of life. However, it was not identified as a risk factor for general infectious morbidity. Otherwise, the URTIs were identified as the most

frequent infectious in children with VLBW.

Key words: *Very low birth weight, infection, hospitalization, emergency attention*

INTRODUCCIÓN

El peso al nacer es considerado como un factor pronóstico del crecimiento y desarrollo del niño, además de influir en el estado nutricional. Los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN) son aquellos que nacen con un peso menor de 1 500g, representan entre 1 y 1,5% del total de los nacimientos, y aportan significativamente a la mortalidad neonatal (50 a 70%) y mortalidad infantil (25 a 40%) en la región de América del Sur (1).

A nivel mundial uno de cada siete nacidos vivos nace con bajo peso al nacer, es decir aproximadamente 20.5 millones de neonatos (2). En los países en desarrollo, los recién nacidos con bajo peso al nacer (BPN), y aquellos con MBPN tienen respectivamente 40 y 200 veces más riesgo de morir en el período neonatal en comparación con los de peso normal (3).

Según la OMS el 28% de nacidos con BPN se encuentran en el sur de Asia, el 13% en África Subsahariana y el 9% en Latinoamérica (4). En el Perú, en el año 2018, 7.3% de niños nacieron con bajo peso; siendo mayor en el área rural (8.3%) que en el área urbana (7.1%). La sierra es la región con mayor porcentaje de recién nacidos vivos con BPN, con un 8,3% (5). En el Perú, en un estudio de mortalidad neonatal (2011-2012), se encontró que el 37% de los recién nacidos fallecidos tuvieron peso normal, mientras que el 29,4% tuvo BPN y el 33,6%, MBPN (6).

Las complicaciones inmediatas asociadas a BPN son las relacionadas a la inmadurez como asfixia perinatal, hipoglucemia, hipotermia, hipocalcemia y policitemia; así como síndrome de distrés respiratorio y enterocolitis necrotizante (7). Este grupo de pacientes son más susceptibles a presentar eventos infecciosos más severos que obligan a una hospitalización prolongada y algunos con evolución tórpida, lo que

genera una mayor morbi-mortalidad que la de nacidos con peso normal. Entre las principales infecciones destacan las respiratorias y las enfermedades diarreicas (8,9). Una importante complicación es la muerte neonatal, la cual es 20 veces más alta en niños con BPN comparado con aquellos con peso normal (2). Asimismo, aquellos que sobreviven tienen mayor probabilidad de presentar retraso en el crecimiento y menor coeficiente intelectual (10).

Se ha encontrado asociación entre BPN con retraso de desarrollo neurológico (11), hemorragia cerebral y alteraciones respiratorias durante el primer año de vida (12). Además, el BPN es considerado como factor de riesgo para presentar desnutrición crónica a los dos años de seguimiento, al compararse con nacidos con peso normal (13).

A largo plazo, presentan complicaciones como ceguera, sordera, hidrocefalia, retardo mental y parálisis cerebral. Adicionalmente, durante la adultez tienen mayor susceptibilidad de sufrir hipertensión arterial, diabetes, obesidad y otras enfermedades metabólicas (14).

Por otra parte, los recién nacidos con MBPN contribuyen de manera desproporcionada a la morbilidad neonatal y a los costos de atención médica (atenciones por emergencias y hospitalizaciones). Aproximadamente el 85% de nacidos con MBPN sobreviven para ser dados de alta del hospital, y el 30% presenta complicaciones posteriores al alta, relacionadas con su prematuridad (15). Entre las principales se encuentran la displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y sepsis de inicio tardío. Dentro de los 2 años posteriores al alta, del 2 al 5% mueren por complicaciones médicas (16).

A nivel internacional, se ha encontrado una fuerte asociación entre el MBPN e infecciones respiratorias altas y bajas durante el primer año de vida. (17). De igual manera, se ha encontrado cuadros respiratorios más severos en pacientes de 0-5 años con antecedente de BPN comparados con nacidos con peso normal. (18).

No obstante, a nivel nacional, no se ha realizado cohortes que estudien específicamente el MBPN como factor de riesgo para presentar enfermedades infecciosas durante el primer año de vida. Por lo tanto, nuestro objetivo es conocer el grado de impacto del MBPN en la frecuencia e incidencia de infecciones a lo largo del primer año de vida, así como la morbilidad asociada (hospitalizaciones, atenciones por emergencia y por consultorio externo) en nuestra población. Esto permitirá identificar las infecciones infantiles con un mayor impacto durante el primer año de vida en nuestra población; lo cual ayudará a realizar intervenciones, y trazar estrategias preventivas, como un mayor seguimiento del neonato, una adecuada cobertura de vacunación, reforzamiento de medidas de higiene, un adecuado control prenatal, entre otras.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio tipo cohorte retrospectivo que consistió en el análisis secundario de los datos de un ensayo clínico titulado “Lactoferrina para prevención de sepsis neonatal” llevado a cabo en las unidades neonatales de tres hospitales de Lima Metropolitana (Hospital Cayetano Heredia, Hospital Alberto Sabogal Sologuren y Hospital Guillermo Almenara Irigoyen) durante los años 2012-2014. Se incluyó a 357 recién nacidos que participaron en dicho estudio, con un peso entre 500g y 2 000g y que estuvieron vivos al momento de alta de la hospitalización de nacimiento. Estos niños fueron evaluados periódicamente hasta el año de vida. En dicho estudio, se excluyeron a los neonatos que presentaron problemas gastrointestinales que impidan la vía oral, condiciones subyacentes que afectan profundamente su crecimiento e historia familiar de alergia a la leche de vaca; así como, aquellos que no tenían posibilidad de completar las visitas de seguimiento del estudio y cuyos padres no quisieron participar. Nuestro estudio no presentó ningún criterio de exclusión adicional.

En el estudio base se comparó la suplementación oral diaria de lactoferrina bovina versus placebo en recién nacidos. Durante la hospitalización de nacimiento, los recién nacidos fueron evaluados diariamente por el equipo de neonatología. Luego de ser dados de alta, fueron evaluados mensualmente por un neonatólogo o pediatra en una visita médica a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad corregida (EC). Si durante el seguimiento presentaron algún evento adverso (hospitalización o muerte), estos fueron registrados. Asimismo, luego del alta, las enfermeras de campo realizaron llamadas telefónicas semanales hasta las 40 semanas de EC y luego cada 2 semanas

hasta los 24 meses de EC con el objetivo de obtener información del estado de salud y si habían requerido alguna atención médica.

Para el presente estudio, se incluyó una muestra de 357 niños nacidos con bajo peso (<2 000g), la cual fue dividida en dos grupos: uno formado por 200 recién nacidos con MBPN y el otro por 157 recién nacidos con peso al nacer entre 1 500g y 2 000g. Se creó un nuevo formulario donde se recolectó información acerca de los eventos, hospitalizaciones, las atenciones por emergencia, consultorio externo y visitas médicas que hayan presentado cada uno de los participantes, desde el alta de nacimiento hasta los 12 meses de EC. La muestra tuvo un poder estadístico entre 78% y 96% para un riesgo relativo (RR) entre 1.3 y 1.4. de presentar infección respiratoria y un nivel de confianza del 95%.

El análisis se realizó de manera separada por hospitalizaciones, atenciones por emergencia, y por visitas médicas; posteriormente se analizó todos los eventos de manera conjunta para lo cual se verificó que los eventos registrados para un mismo individuo, en las diferentes bases, no se dupliquen al momento del análisis.

Para el análisis, los diagnósticos fueron clasificados en 5 grupos. Dentro del grupo de infección respiratoria alta (IRA) se incluyó los siguientes diagnósticos: resfrío común, rinofaringitis, faringitis, laringitis, laringotraqueitis, amigdalitis, sinusitis y otitis media aguda. Dentro de infección respiratoria baja (IRB): neumonía, bronquitis, bronquiolitis y síndrome coqueluchoide. Dentro de enfermedad diarreica aguda (EDA): infección gastrointestinal, diarrea y vómitos. Los últimos 2 grupos fueron: infección urinaria (ITU) y otras infecciones (Otros), este último incluyó infecciones dérmicas, meningitis, sepsis, entre otros.

Las pruebas estadísticas se realizaron en Stata 15. Se calcularon las incidencias de los diferentes eventos dividiendo el número de eventos entre el número de niño-días en seguimiento. Se excluyó del denominador el tiempo en el que el niño no estuvo en riesgo del evento de interés. Para el análisis bivariado, se utilizó la regresión de Poisson comparando las incidencias de ambos grupos.

El estudio base ha sido aprobado por el Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (SIDISI: 57710). Además, se encuentra registrado en *clinicaltrials.gov* como ensayo clínico (NCT01525316). No se recolectaron datos nuevos de los participantes; solo se usó datos colectados como parte del estudio base; asimismo, no se tuvo acceso a ningún identificador personal de los recién nacidos. El presente estudio ha sido aprobado por el CIE de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (SIDISI: 201492)

RESULTADOS

De los 357 participantes, hubo 18 (5%) que descontinuaron prematuramente el seguimiento, principalmente debido a solicitud de los padres; además, 9 murieron durante el primer año de seguimiento. La edad media materna (Tabla 1) fue de 29.6 ± 6.4 años y el número promedio de embarazos fueron de 2.4 ± 1.3 . El 23.5% de los embarazos fueron múltiples, la edad gestacional media fue de 31.2 ± 2.7 semanas y el 81.7% fueron cesáreas. De los recién nacidos, el 27.4% eran PEG, 56.8% eran de sexo masculino, la media del peso fue de 1450 ± 310 g y la edad promedio de alta fue de 33.5 ± 1.2 días de vida. En promedio el 15.4% de la muestra tuvo un consumo de leche materna óptimo.

Según las visitas médicas realizadas en consultorio, los de MBPN presentaron mayor número de infecciones comparado con el otro grupo: 23 % vs. 16% ($p=0.01$) del total de visitas respectivamente (Gráfico 1A y 1B). En cuanto al mes de vida, dentro del grupo de MBPN hubo mayor número de infecciones a los 6 meses; mientras que en los de 1 500-2 000 g, el mayor número de infecciones se presentó a los 12 meses (Tabla 2). Las infecciones de mayor frecuencia fueron las IRAs (52% en el grupo de MBPN y 41 % en el grupo de 1 500-2 000 g); seguido de IRBs (Gráfico 2A y 2B).

Con respecto a las hospitalizaciones, la etiología de mayor incidencia en ambos grupos fueron las IRBs (en del grupo de MBPN la incidencia fue de 7.3 hospitalizaciones por 10 000 niño-días de seguimiento). Asimismo, se encontró que los del grupo de MBPN tuvieron mayor riesgo de hospitalizaciones por IRBs, comparando con el otro grupo (RR:2.79, IC:1.5-5.4). Lo mismo sucede si se engloban todas las hospitalizaciones por causa infecciosa y se comparan las incidencias entre ambos grupos de estudio: Los del grupo de MBPN tienen 2.46 veces más riesgo de

ser hospitalizados debido a causa infecciosa durante el primer año de vida. (RR:2.46, IC:1.45-4-36). En el análisis multivariado (Tabla 4), al ajustar por lactancia materna, el riesgo relativo de hospitalizaciones por causa infecciosa en general y por IRBs el grupo de MBPN comparado con los de peso de nacimiento entre 1 500g y 2 000g permaneció significativa.(RR: 2.48 , IC: 1.48-4.16; RR: 2.82, IC: 1.56-5.10).

Con relación a las infecciones que requirieron atención por emergencia (Tabla 3A), los de MBPN tuvieron menor incidencia, comparado con los del otro grupo (DI: 12.20 y 13.36 eventos por 10 000 niño-días de seguimiento, respectivamente). Además, la infección que requirió más atenciones por emergencia (Tabla 3B) fueron las IRAs (incidencia de 7.24 y 8.20 eventos por 10 000 niño-días de seguimiento, en ambos grupos).

Según el análisis general (Tabla 3A), se observa que hubo mayor incidencia de infecciones en el grupo de MBPN, comparándolo con el de 1 500- 2 000g , (incidencia de 60.4 vs 52.1 infecciones por 10 000 días-niño de seguimiento respectivamente), pero no presentaron un mayor riesgo significativo (RR:1.5, CI:0.99-1.35).

La etiología con mayor incidencia en ambos grupos (Tabla 3B) fueron las IRAs (incidencias de 35.4 y 31.8 infecciones por 10 000 días-niño de seguimiento respectivamente). Seguida de las IRBs, encontrándose que los de MBPN tiene 1.48 veces más riesgo de presentar dicha infección, comparándolo con los 1 500-2 000 g, con significancia estadística (DI:1.48 con un CI: 1.05-2.10).En el análisis multivariado (Tabla 4), al ajustar por lactancia materna, el riesgo relativo de IRBs en el grupo de MBPN comparado con los de peso de nacimiento entre 1 500g 2 000g permaneció significativa.(RR:1.46 , IC: 1.05-2.03).

Con respecto a la mortalidad, se registraron 9 muertes, de las cuales 6 fueron por causa infecciosa y solamente en niños pertenecientes al grupo de menos de 1 500 g, encontrándose una incidencia de 0.82 muertes de causa infecciosa por 10 000 niños-días de seguimiento.

DISCUSIÓN

Con respecto a las IRAs, estas fueron identificadas como la infección más frecuente, con una frecuencia del 58% en el grupo de MBPN. Esto coincide con lo señalado por otros estudios: un estudio alemán (19), que incluyó una muestra de 1 577 niños, las identificó como el principal problema médico durante el primer año de vida en niños con MBPN. Mientras que otro estudio, realizado en Holanda, halló una frecuencia de IRAs similar a la nuestra (59 %) en niños con MBPN (20). En las visitas médicas de control, también se las ha identificado como el diagnóstico más frecuente, lo que coincide con lo encontrado por un estudio en Cuba, que incluyó a 55 niños con MBPN (21).

Además con relación las hospitalizaciones por IRAs, un estudio en Dinamarca encontró que aquellos con peso de nacimiento entre 1 000 - 1 500 g y < 1 000g presentaron 1.6 y 2.0 veces más riesgo de hospitalización, comparado con niños de peso de normal (22). Por lo que se podría inferir que hay mayor riesgo significativo a menor peso, lo cual no se ve reflejado en nuestra comparación entre subgrupos de bajo peso. Esto posiblemente se deba a la mayor muestra (1 735 456 niños) que incluyó el estudio con el cual se está comparando.

Las IRBs ocuparon el segundo lugar en frecuencia dentro del grupo de MBPN (24%), cifra que fue menor a lo encontrado por otro estudio (35%) en Holanda (20), lo cual se puede deber a la menor muestra incluida en dicho estudio. La incidencia de IRBs en MBPN obtenida por nuestro estudio (14.7 IRBs por 10 000 niño-días de seguimiento) es menor si la comparamos con la reportada por otro similar realizado en Argentina (20.5 IRBs por 10 000 niño-días de seguimiento), lo cual podría tener

como causa el enfoque específico sobre morbilidad respiratoria infecciosa que tuvo dicho estudio (23).

Asimismo, esta incidencia del grupo de MBPN, es mayor a la encontrada en niños con BPN de otros 2 estudios (10.4 y 8.8 IRBs por 10 000 niño-días de seguimiento), por lo cual podríamos identificarlos como un grupo de mayor riesgo dentro de los de BPN. (24,25). Esto se ve reflejado en el riesgo relativo hallado por nuestro estudio, que resultó significativo al comparar los de MBPN, con aquellos de 1 500-2 000 g (RR: 1.48 IC:1.05-2.10).

Las IRBs también fueron el segundo diagnóstico más frecuente en las visitas médicas, lo que discrepa de lo encontrado con un estudio en Argentina (26) que las identifica como las más frecuentes. Esta diferencia probablemente se deba a que la muestra incluyó exclusivamente altas de una UCI neonatal, pudiendo ser este antecedente un fuerte factor de riesgo para IRBs.

Con respecto a las IRBs que requirieron hospitalización, sí se encontró mayor riesgo significativo en los de MBPN comparado con el otro subgrupo de bajo peso (RR:2.86 IC:1.5-5.6). Lo cual coincide con lo inferido a partir del estudio danés previamente mencionado (22) que, a menor peso, mayor riesgo de hospitalización.

Asimismo, las IRBs fueron identificadas por nuestro estudio como la causa infecciosa de mayor incidencia y frecuencia de hospitalización. Además, evaluando las infecciones respiratorias en general, son las de mayor frecuencia de hospitalización. Esto coincide con otros estudios, como el realizado por Underwood y colaboradores, que de 263 883 prematuros de diferentes pesos, las hallaron como la causa más frecuente de hospitalización (27). De la misma manera, un estudio alemán que incluyó 118 166 niños, también llegó a la misma conclusión e incluso

hicieron hincapié en las altas tasas que presentaron particularmente los de BPN y MBPN (28).

También las infecciones respiratorias en general (tanto altas y bajas) han sido identificadas como la causa de mayor incidencia de atenciones por emergencia

En el grupo de MBPN se reportó 10 infecciones respiratorias por 10 000 niño-días de seguimiento, este resultado es menor a lo hallado por otro estudio, que reportó 23.1 infecciones respiratorias por 10 000 niño-días de seguimiento (29). Esta diferencia de resultados se debe a que en nuestro estudio se excluyó el diagnóstico de SOBA para el análisis, debido a que se desconocía si era de etiología infecciosa.

Con relación a las EDA, fueron la tercera causa infecciosa en el grupo de MBPN, con una frecuencia de 13%, similar a lo reportado en otro estudio que encontró una frecuencia de 10%(20). Nuestra incidencia de 8.2 EDAs por 10 000 niño-días de seguimiento en el grupo de MBPN, fue mucho menor a lo reportado en otro estudio en niños con BPN (25 EDAs por 10 000 niño días de seguimiento). Esta diferencia se puede atribuir a que fue realizado en una población de bajo nivel socioeconómico en India, con poca calidad de salubridad (25).

Asimismo, en una cohorte realizada en menores de 3 años, la incidencia de diarrea en niños con BPN, fue mayor que en aquellos con peso normal (IRR: 1.74 IC:1.40-2.09) (30). A partir de lo cual se esperaría mayor riesgo a menor peso; sin embargo, en el presente estudio, los de MBPN no presentaron mayor riesgo significativo.

En el análisis general, nuestro estudio no encontró que los niños con MBPN tengan mayor riesgo significativo de presentar un evento infeccioso, comparándolo con aquellos de 1 500-2 000 g. Un estudio realizado en Ghana, que incluyó 22 906 niños,

también encontró lo mismo al comparar la morbilidad general y hospitalizaciones entre niños con MBPN y 1 500-2500 g durante el primer año de vida (31).

Por otro lado, otros estudios han encontrado lo contrario: por ejemplo, en un estudio en Brasil reportaron un mayor riesgo de morbilidad infecciosa respiratoria y gastrointestinal en niños BPN, comparándolo con los de peso normal, de una muestra total de 393 niños (32). Asimismo, un estudio iraní que incluyó 495 niños, encontró una mayor tasa de re-hospitalizaciones en niños con MBPN comparándolo con los de peso de nacimiento entre 1 500-2500 g durante el primer año de vida (33).

Por lo tanto, se debe resaltar que posiblemente el grupo de MBPN no presentó mayor riesgo significativo, debido a que no se ha comparado con niños con peso normal de nacimiento. Por otro lado, el tamaño de la muestra probablemente no haya sido lo suficientemente grande, como para encontrar una diferencia significativa entre diferentes subgrupos de bajo peso.

Sin embargo, con relación a las hospitalizaciones, el presente estudio sí encontró que los de MBPN presentaron mayor riesgo significativo que los del grupo de 1 500-2 000g (RR:2.52 IC:1.4-4.4). De la misma manera, la incidencia total hallada por este estudio (6,4 hospitalizaciones de causa infecciosa por cada 10 000 niño-días de seguimiento) es similar la encontrada por un ensayo clínico realizado en Colombia en niños con peso <2 000g durante el primer año de vida (9 hospitalizaciones por cada 10 000 niño-días de seguimiento) (34).

Los riesgos relativos significativos , luego del análisis multivariado ajustado por lactancia materna, conservaron su significancia estadística; por lo que esto significa que el efecto MBPN en las infecciones por IRBs y en las hospitalizaciones por causa infecciosa y por IRBs, se da por una ruta no mediada por la lactancia materna.

Con respecto a la mortalidad, diversos estudios han asociado el menor peso de nacimiento con mayor mortalidad durante el periodo post neonatal: tanto en los primeros 6 meses de vida (35), como durante el primer año de vida, en el que los de MBPN llegan a tener desde 24 veces (31) hasta 129 veces (36) más riesgo de muerte, comparado con niños de peso normal. Lo mismo ocurre al analizar la mortalidad debido a causas infecciosas, donde se ha encontrado 2.49 veces más riesgo de mortalidad durante los primeros 7 años de vida en niños con BPN (38). Nuestra tasa de mortalidad fue de 0.82 muertes por 10 000 niño-días de seguimiento. En otro estudio que analizó exclusivamente la mortalidad, e incluyó una mayor muestra (139 608 niños de MBPN), se reportó una tasa de 0.005 muertes por 10 000 niño-días de seguimiento durante el primer año de vida (37).

El presente estudio tiene como limitación que, al ser un análisis secundario de una base de datos preexistente, no se pudo tener el grupo de comparación ideal (niños con peso de nacimiento >2500 g) Otra limitación es que los diagnósticos provenientes de las llamadas de seguimiento no fueron reportados por un personal médico, si no fueron brindados por los familiares, pudiendo no ser exacta esta información, ya que parte de esta no fue corroborada por el personal del estudio.

Por último, para el consolidado de infecciones, se asume que se ha cumplido el seguimiento de manera estricta según lo establecido en la metodología del estudio base.

A pesar de ello, tiene la fortaleza de que es un estudio cohorte en el que ha habido una alta tasa de cumplimiento de las visitas y del seguimiento en general. Asimismo, otra fortaleza es que al ser el estudio base un ensayo clínico, la mayor parte del registro de la información en las bases de datos fue óptimo y confiable.

CONCLUSIONES

En este estudio, se concluye que el MBPN es un factor de riesgo para presentar mayor número de IRBs durante el primer año de vida. Asimismo, es un factor de riesgo para tener mayor número de hospitalizaciones por infecciones en general y por IRB. La IRA es la morbilidad infecciosa más frecuente identificada en niños con MBPN.

Por lo que se recomienda que los niños de MBPN tengan un mejor seguimiento y que estén al día con sus vacunas (neumococo e influenza) para evitar así las infecciones respiratorias. Además, sería conveniente que en el futuro se realicen estudios que comparen a recién nacidos <1 500 g con respecto a todos los grupos de peso restantes

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro-Delgado O. Muy bajo y extremo bajo peso al nacer. *Revista Pediatría*. 2016;49(1), pp. 23-30.
2. World Health Organization: The World Health Report 2005. Make every Mother and Child Count. The Greatest Risks to Life are in its Beginning. Geneva: WHO; 2005:79–81.
3. Matija A, et al. Factores de riesgo para muy bajo peso al nacer y peso al nacer entre 1.500-2.499 gramos: Un estudio del sector público de Montevideo, Uruguay. *Arch.Pediatr. Uruguay*. 2004.
4. United Nations Children's Fund, Undernourishment in the womb can lead to diminished potential and predisposes infants to early death. New York. 2014.
5. INEI (2019) Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2018 - Nacional y Departamental", Perú.
6. Ávila J. Características epidemiológicas de la mortalidad neonatal en el Perú, 2011-2012. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 2015; 32(3).
7. Goldenberg RB, Culhane JF. Low birth weight in the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85(): 584–590
8. Prieto ME, Russ G, Reitor L. Factores de riesgo de las infecciones respiratorias agudas en menores de cinco años. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2 000; 16(2): 160-4.
9. Hernández F, Rodríguez S, Ferrer I, Trufero N. Enfermedades diarreicas en el niño:comportamiento de algunos factores de riesgo. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2 000; 16(2): 19-33.
10. Christian P, et al. Black RE. Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *International Journal of Epidemiology* 2013; 42:1340–55.
11. Goos TG, Dudink J, Reiss IK. Cerebral hypoxia immediately following delivery of very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014; 3476(13):1494-1497.
12. Health policy council Sotsdoh. Early Child development. Tehran: Ministry of Health and Medical Education; 2011.
13. Arifeen S, Black R, Caulfield L, Antelman G, Baqui A, Nahar Q, et al. Infant growth patterns in the slums of Dhaka in relation to birth weight, intrauterine growth retardation, and prematurity. *Am J Clin Nutr* 2 000;72:1010–7
14. Chen W, Srinivasan SR, Yao L, Li S, Dasmahapatra P, Fernandez C, et al: Low birth weight is associated with higher blood pressure variability from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 2012, 176(7):S99–S105.
15. Eichenwald EC, Stark AR. Management and Outcomes of Very Low Birth Weight, *New England Journal of Medicine* 2008; Apr 17;358(16),1700-11
16. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):147.e1-147.e8
17. Kandelaki E, et al. Late preterm and low birth weight - possible impact on respiratory system at age of 12 month', *European Respiratory Journal* 2014: 44: 1254.

18. Yoonsun Y, Geehae J, Soohyun R, Choung J, Young Y. Clinical characteristics of lower respiratory tract infection in low birth weight children, *Allergy Asthma Respir Disease* 2019, Jul; 6(4):211-218.
19. Spiegler J, Schlaud M, König IR, Teig N, Hubert M, Herting E, Göpel W. Very low birth weight infants after discharge: What do parents describe? *Early Human Development* 2013; 89(): 343–347.
20. Van den Berg A, van Zwol A, Moll HA, Fetter W, van Elburg RM. Glutamine-Enriched Enteral Nutrition in Very Low-Birth-Weight Infants. Effect on the Incidence of Allergic and Infectious Diseases in the First Year of Life. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2007;161(11): 1095-1101.
21. Ortiz Silva O, et al. Influencia del bajo peso al nacer en el estado de salud durante el primer año. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 1997 Dic [citado 2020 Feb 21]; 69(3): 187-191.
22. Hviid A, Melbye M. The Impact of Birth Weight on Infectious Disease Hospitalization in Childhood. *American Journal of epidemiology* 2006; 165(7): 756–761.
23. Miller EK, Bugna J, Libster R, Shepherd BE, Scalzo PM, Acosta PL, et al. Human Rhinoviruses in Severe Respiratory Disease in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2012; 129(1): 60-67.
24. Le Roux DM, Myer L, Nicol MP, Zar HJ. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: the Drakenstein Child Health Study. *Lancet Global Health* 2015; 3(): 95-103.
25. Taneja S, Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Mahalanabis D, Fontaine O, Bhan MK. Effect of zinc supplementation on morbidity and growth in hospital-born, low-birth-weight infants. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009; 90(): 385–391.
26. Aspres N, et al. Niños de muy bajo peso al nacer: análisis del comportamiento de una población hospitalaria hasta el año de vida. *Revista Materno Infantil Ramón Sardá* 1998; 17(4).
27. Underwood M, Danielsen B, Gilbert W. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *Journal of Perinatology* 2007; 27(): 614–619.
28. Rüdiger M, Heinrich L, Arnold K, Druschke D, Reichert J, Schmitt J. Impact of birthweight on health-care utilization during early childhood – a birth cohort study. *BMC Pediatrics* 2019; 19(69): 1-11.
29. Ochoa TJ, Bautista R, Davila C, Salazar JA, Bazan C, Guerra O, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Pre-Mature Infants in Lima, Peru. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2014; 91(5): 1029–1034.
30. Bukenya GB, Barnes T, Nwokolo N. Low birthweight and acute childhood diarrhoea: evidence of their association in an urban settlement of Papua New Guinea, *Annals of Tropical Paediatrics* 1992, 11(4):357-362
31. O’Leary M, Edmond K, Floyd S, Newton S, Thomas G, Thomasa SL. A cohort study of low birth weight and health outcomes in the first year of life, Ghana. *Bulletin of the World Health Organization* 2017; 95(): 574–583.
32. Lira P, Ashworth A, Morris SS, Low birth weight and morbidity from diarrhea and respiratory infection in northeast Brazil. *The Journal of Pediatrics* 1996; 128(4): 497–504.

33. Armanian A, Mohammadzadeh M, Soleimani M, Salehimehr N, Hasanzadeh A. The Duration of Hospitalization and Readmission Rate of Low Birth Weight Infants in a Tertiary Referral Hospital in Isfahan, Iran. *Iranian Journal of Neonatology* 2015; 6(3): 17-21.
34. Charpak N, Ruiz-Peláez J, Figueroa Z, Charpak Y. A Randomized, Controlled Trial of Kangaroo Mother Care: Results of Follow-Up at 1 Year of Corrected Age. *PEDIATRICS* 2001; 108(5): 1072-1079
35. Upadhyay R, Martines J, Taneja S, Mazumder S, Bahl R, Bhandari N, et al. Risk of postneonatal mortality, hospitalisation and suboptimal breast feeding practices in low birthweight infants from rural Haryana, India: findings from a secondary data analysis. *BMJ Open* 2018; 8(e020384): 1-12.
36. Watkins W, Kotecha S, Sailes K. All-Cause Mortality of Low Birthweight Infants in Infancy, Childhood, and Adolescence: Population Study of England and Wales. *PLOS Medicine* 2016; 13(5): 1-19.
37. Person M, Esposito D, Holman R, Mehal J, Stoll B. Risk Factors for Infectious Disease Death among Infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(11): e280–e285.
38. Read J, Clemens. Moderate Low Birth Weight and Infectious Disease Mortality during Infancy and Childhood. *American Journal of Epidemiology* 1994; 140(8): 721-733.

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1: Características generales de la madre y de los niños incluidos en el estudio

	Peso de nacimiento		
	<1 500g (N=200)	1 500-2 000g (N=157)	Todos los niños (N=357)
Edad materna , promedio \pm SD	29.85 \pm 6.50	29.42 \pm 6.3	29.66 \pm 6.42
N° de embarazos, promedio \pm SD	2.44 \pm 1.25	2.29 \pm 1.35	2.37 \pm 1.30
HIV positivo, %	0.5%	0.6%	0.9%
Embarazo múltiple, %	23.5%	23.5%	23.5%
Cesárea, %	82.5%	80.8%	81.7%
Edad gestacional , promedio \pm SD	29.93 \pm 2.5	32.96 \pm 1.92	31.26 \pm 2.7
Peso de nacimiento, promedio \pm SD	1.22 \pm 0.20	1.75 \pm 0.13	1.45 \pm 0.31
Pequeño para edad gestacional, %	27.5%	28.0%	27.7%
Sexo masculino, %	53.5%	61.1%	56.8%
APGAR 1':			
[0-3], %	7%	5.1%	6.1%
[4-6], %	32%	11.5%	22.9%
[7-10], %	61%	83.4%	70.8%
APGAR 5'			
[0-3], %	1%	0.6%	0.8%
[4-6], %	8%	1.9%	5.3%
[7-10], %	91%	97.5%	93.8%
Síndrome de Distres Respiratorio			
Enf Membrana Hialina, %	60%	17.8%	41.4%
Taquipnea Transitoria, %	8.5%	10.8%	9.5%
Consumo de leche materna*, %	14.5%	16.5%	15.4%
Edad al alta	45.9 \pm 1.7	17.5 \pm 0.8	33.5 \pm 1.2

SD: Desviación estándar

** Consumo > 80% de leche materna en la hospitalización de nacimiento*

Tabla 2: Frecuencia de infecciones en la visita médica a los 3, 6 y 12 meses según grupos de peso de nacimiento

Peso	Control	IRA	IRB	EDA	ITU	Otras	Total Infecciones
<1 500g	3 meses (166 Atenciones)	20 (12.0%)	9 (5.4%)	1 (0.6%)	0 (0%)	3 (1.8%)	33/166 (19.8%)
	6 meses (175 Atenciones)	26 (14.8%)	18 (10.2%)	4 (2.2%)	0 (0%)	2 (1.1%)	50/175 (28.5%)
	12 meses (166 Atenciones)	14 (8.4%)	8 (4.8%)	7 (4.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	32/166 (19.2%)
1 500-2 000g	3 meses (136 Atenciones)	3 (2.2%)	9 (6.6%)	1 (0.7%)	0 (0%)	2 (1.4%)	15/136 (11.0%)
	6 meses (132 Atenciones)	7 (5.3%)	5 (3.7%)	4 (3.0%)	0 (0%)	1 (0.7%)	17/132 (12.8%)
	12 meses (114 Atenciones)	15 (13.1%)	8 (7.0%)	4 (3.5%)	0 (0%)	1 (0.8%)	28/114 (24.5%)

Tabla 3A: Incidencia del total de infecciones en ambos grupos de peso de nacimiento

	Total	Peso de nacimiento		RR (IC 95%)
		<1 500 g	1 500-2000g	
Niños vivos al alta (N)	357	200	157	
Días de seguimiento (DS)	123 963	69 363	54 600	
Total de Infecciones				
Numero de episodios	704	419	285	
<i>Incidencia infec./10 000 NDS</i>	56.7	60.4	52.1	1.15 (0.99-1.35)
Requirió hospitalización	80	61	19	
<i>Incidencia infec./10 000 NDS</i>	6.4	8.7	3.4	2.52 (1.48-4.47)
En atención por emergencia	168	93	75	
<i>Incidencia infec./10 000 NDS</i>	13.5	13.4	13.7	0.97 (0.71-1.94)
En las visitas medicas	175	115	60	
En consulta externa	236	138	98	

NDS: Niño-días de seguimiento

Tabla 3B: Incidencia de infecciones respiratorias altas y bajas en ambos grupos de peso de nacimiento

	Total	Peso de nacimiento		RR (IC 95%)
		<1 500 g	1 500- 2 000g	
Niños vivos al alta (N)	357	200	157	
Días de seguimiento (DS)	123 963	69 363	54 600	
Infección Respiratoria Alta (IRA)				
Numero de episodios	420	246	174	
<i>Incidencia IRA/10 000 NDS</i>	33.8	35.4	31.8	1.11 (0.91-1.36)
Requirió hospitalización	8	6	2	
<i>Incidencia IRA/10 000 NDS</i>	0.6	0.8	0.3	2.36 (0.42-23.92)
En atención por emergencia	98	52	46	
<i>Incidencia IRA/10 000 NDS</i>	7.9	7.4	8.4	0.88 (0.58-1.35)
En las visitas medicas	85	60	25	
En consulta externa	170	100	70	
Infección Respiratoria Baja (IRB)				
Numero de episodios	156	102	54	
<i>Incidencia IRB/10 000 NDS</i>	12.5	14.7	9.8	1.48 (1.05-2.10)
Requirió hospitalización	65	51	14	
<i>Incidencia IRB/10 000 NDS</i>	5.2	7.3	2.5	2.86 (1.56-5.60)
En atención por emergencia	25	16	9	
<i>Incidencia IRB/10 000 NDS</i>	2.0	2.3	1.6	1.39 (0.58-3.59)
En las visitas medicas	57	35	22	
En consulta externa	12	6	6	

NDS: Niños-días de seguimiento

Tabla 3C: Incidencia de enfermedad diarreica aguda, infección de tracto urinario y otras infecciones en ambos grupos de peso de nacimiento

	Total	Peso de nacimiento		RR (IC 95%)
		<1 500g	1 500- 2 000g	
Niños vivos al alta (N)	357	200	157	
Días de seguimiento (DS)	123 963	69 363	54 600	
Enfermedad Diarreica Aguda (EDA)				
Numero de episodios	99	57	42	
<i>Incidencia EDA/10 000 NDS</i>	7.9	8.2	7.6	1.06 (0.70-1.63)
Requirió hospitalización	0	0	0	
<i>Incidencia EDA/10 000 NDS</i>	-	-	-	-
En atención por emergencia	36	20	16	
<i>Incidencia EDA/10 000 NDS</i>	2.9	2.8	2.9	0.98 (0.48-2.03)
En las visitas medicas	21	12	9	
En consulta externa	39	26	13	
Infección del Tracto Urinario (ITU)				
Numero de episodios	3	1	2	
<i>Incidencia ITU/10 000 NDS</i>	0.2	0.1	0.3	0.39 (0.01-7.56)
Requirió hospitalización	1	1	0	
<i>Incidencia ITU/10 000 NDS</i>	0.08	0.1	-	-
En atención por emergencia	2	0	2	
<i>Incidencia ITU/10 000 NDS</i>	0.16	-	0.3	-
En las visitas medicas	1	1	0	
En consulta externa	0	0	0	
Otras Infecciones				
Numero de episodios	26	13	13	
<i>Incidencia Otra infec./10 000 NDS</i>	2.0	1.9	2.3	0.78 (0.33-1.84)
Requirió hospitalización	6	3	3	
<i>Incidencia Otra infec./10 000 NDS</i>	0.4	0.4	0.5	0.78 (0.10-5.87)
En la atención por emergencia	7	5	2	
<i>Incidencia Otra infec./10 000 NDS</i>	0.5	0.7	0.3	1.96 (0.32-20.6)
En las visitas medicas	11	7	4	
En consulta externa	15	6	9	

NDS: Niños-días de seguimiento

Tabla 4: Análisis multivariado con respecto a morbilidad infecciosa en ambos grupos de peso de nacimiento

	Total	Peso de nacimiento		RR (IC 95%)
		<1 500g	1 500- 2 000g	
Infección Respiratoria Baja (IRB)				
<i>Incidencia IRB/10 000 NDS</i>	12.5	14.7	9.8	1.48 (1.05-2.10)
<i>Ajustado</i>				1.46 (1.05-2.03)
Hospitalización por Infec. en general				
<i>Incidencia infec./10 000 NDS</i>	6.4	8.7	3.4	2.52 (1.48-4.47)
<i>Ajustado</i>				2.48(1.48-4.16)
Hospitalización por IRB				
<i>Incidencia IRB/10 000 NDS</i>	5.2	7.3	2.5	2.86 (1.56-5.60)
<i>Ajustado</i>				2.82(1.56-5.10)

**Ajustado para lactancia materna
NDS: Niños-días de seguimiento*

Gráfico 1A: Total de infecciones registradas en las visitas médicas en el grupo de peso de nacimiento < 1 500g

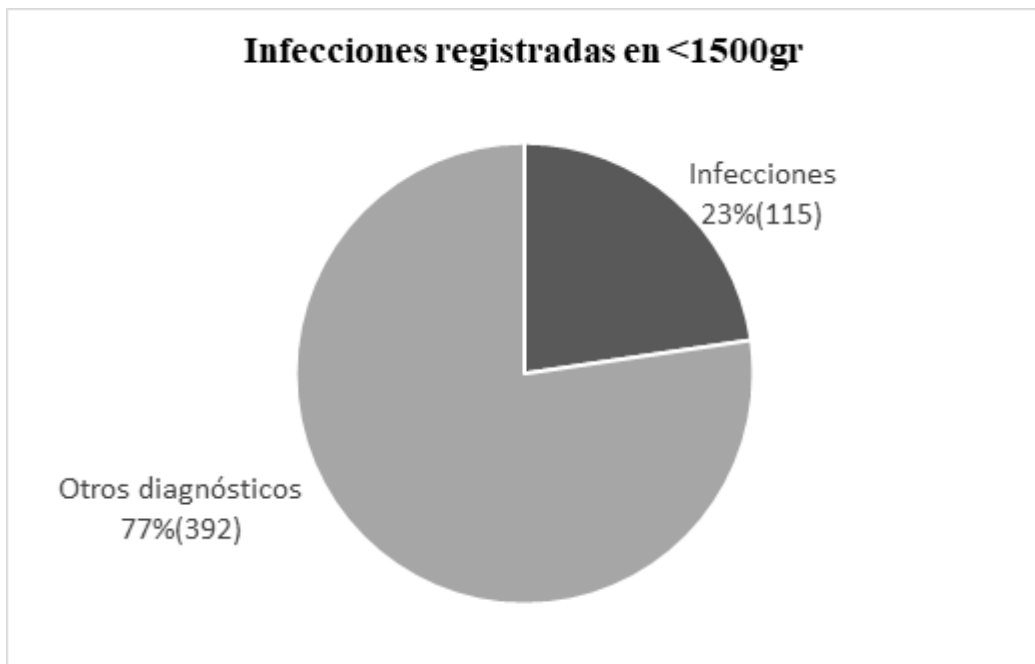


Gráfico 1B: Total de infecciones registradas en las visitas médicas en el grupo de peso de nacimiento entre 1 500g y 2 000g

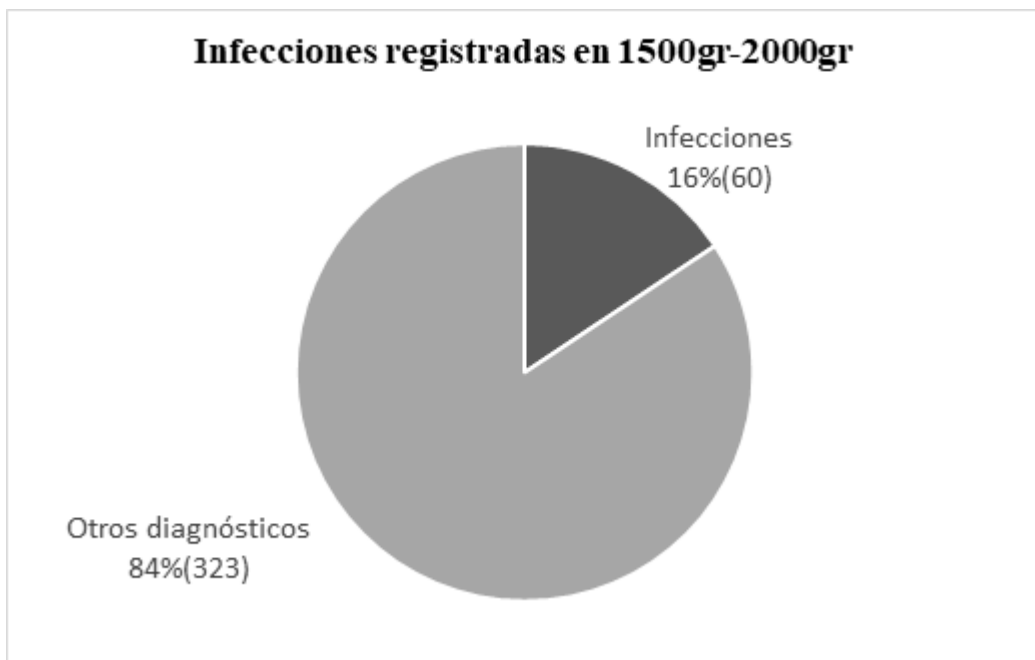


Gráfico 2A: Distribución de infecciones registradas en las visitas médicas en el grupo de peso de nacimiento < 1 500g

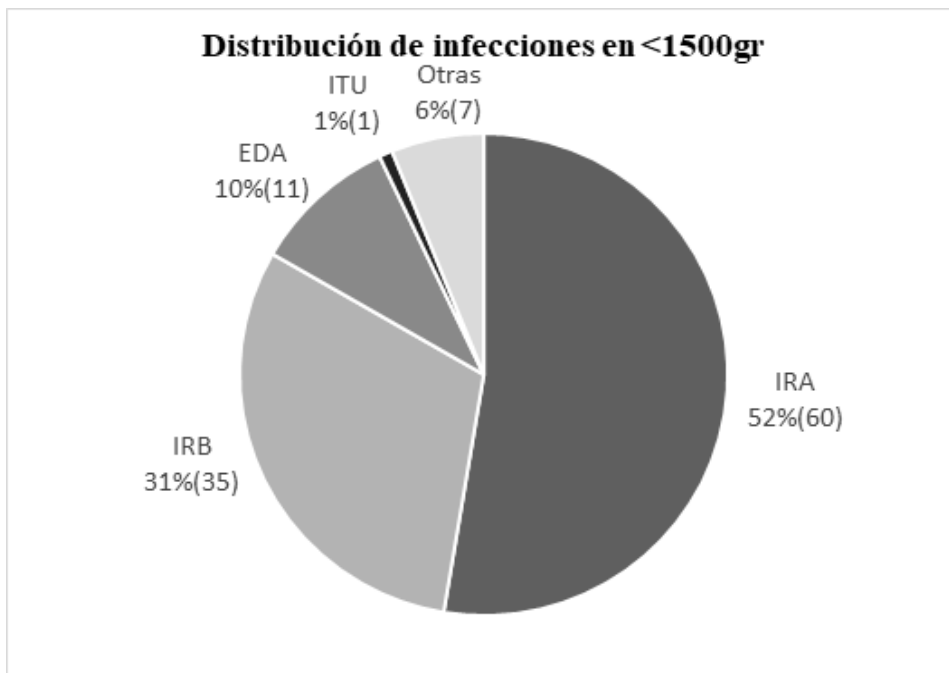


Gráfico 2B: Distribución de infecciones registradas en las visitas médicas en el grupo de peso de nacimiento entre 1 500g y 2 000g

