

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Displasia broncopulmonar moderada/severa asociada a retinopatía de la prematuridad tipo 1 en prematuros de muy bajo peso al nacer”

Área de Investigación:

Cáncer o enfermedades no transmisibles

Autor (es):

Br. Kamó Euribe Andrea Gabina

Jurado Evaluador:

Presidente: Chirinos Saldaña, Magda Patricia.

Secretario: Pomatanta Plasencia, Jorge Luis.

Vocal: Tapia Zerpa, Jorge Luis.

Asesor:

Celiz Alarcón, Edwin Artemio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6297-8608>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/06/07

DEDICATORIA

A mis padres, Ramón y Marita, por enseñarme el valor del estoicismo y la perseverancia, por confiar en mis capacidades, por trabajar hasta el cansancio para darme, incluso, más de lo que necesite, por iluminar cada día de mi vida, hasta el más oscuro, con una sonrisa y, especialmente, por siempre apoyarme en cada loca aventura en la que he decidido embarcarme.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, porque sin ellos no hubiera podido llegar hasta donde estoy, por haber sido la brújula que guio mis pasos y por forjar el camino para convertirme en la mujer que soy ahora

A mis hermanos, Arturo Abraham y Ángel Adrián, por ser mis compañeros de vida, mis cómplices de alegrías y tristezas. Gracias, por ser la fuerza para levantarme cada que caía, por apoyarme, aceptarme y soportarme incluso hasta cuándo ni yo lo hacía. Gracias por ser los caminantes con los que volvería a cruzar mil y un senderos

A mi abuelita Luca, gracias por todo tu amor, el que siempre llevo conmigo y me reconforta el alma, gracias por ser la mujer que inspira fortaleza, serenidad y respeto, gracias por ser simplemente maravillosa.

A mi papito Julián y mi abuelita María, por criarme desde pequeña, por regalarme risas, y algarabías, por enseñarme el baluarte del servicio, y el amor por el trabajo, por siempre acordarse y apoyarme con más de lo que debían, los quiero en demasía.

A mis tíos, por siempre estar pendiente de mis necesidades y a pesar de la distancia, preocuparse por mi formación y futuro, los admiro completamente.

A mi tía Conchuela, por el amor de madre que me supo dar, a mis tías Yackie y Lola, por alegrarme con sus locuras y ocurrencias.

Y un agradecimiento especial a mis docentes, en especial a mí asesor, el doctor Edwin Celis, por ser el pilar de mi formación profesional, humana, y forjarme como futura médica.

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIAL Y MÉTODO	7
III. RESULTADOS	22
IV. DISCUSIÓN	27
V. CONCLUSIONES	32
VI. RECOMENDACIONES	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
VIII. ANEXOS	39

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la displasia broncopulmonar moderada a severa está relacionada con la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento).

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico retrospectivo, de tipo transversal. En donde se evaluaron 78 historias clínicas de prematuros menores de 33 semanas y de muy bajo peso al nacer ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el período 2015 al 2019. De los cuales 39 pacientes fueron diagnosticados con displasia broncopulmonar moderada o severa y 39 pacientes fueron diagnosticados con BDP leve o requirieron de algún tipo de soporte ventilatorio.

Resultados: De los 39 pacientes diagnosticados con DBP moderada a severa el 53.8% presentó ROP que requiere tratamiento, mientras que los que presentaron DBP leve o no fueron diagnosticados con esta, tuvieron una frecuencia del 17.9%. En el análisis multivariado la DBP moderada a severa mostró estar asociado significativamente a retinopatía de la prematuridad que requiere tratamiento.

Conclusiones: La displasia broncopulmonar estuvo asociada significativamente a la retinopatía de la prematuridad que requirió tratamiento.

Palabras Clave: Displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, recién nacidos de muy bajo peso

ABSTRACT

Objective: To determine whether moderate to severe bronchopulmonary dysplasia is related to retinopathy of prematurity type 1 (need to treat).

Materials and methods: An observational, analytical, retrospective cross-sectional study. In which 78 clinical histories of premature infants younger than 33 weeks and of very low weight admitted to the Neonatology service of the Hospital Regional Docente de Trujillo in the period 2015 to 2019 were evaluated. Of which 39 patients were diagnosed with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia and 39 patients were diagnosed with mild BPD or required some type of oxygen support.

Results: Of the 39 patients diagnosed with moderate to severe BPD, 53.8% had ROP type 1, while those with mild BPD or not diagnosed with BPD had a frequency of 17.9%. In the multivariate analysis, moderate to severe BPD was significantly associated with retinopathy of prematurity requiring treatment.

Conclusions: Bronchopulmonary dysplasia was significantly associated with retinopathy of prematurity type 1 (need to treat)

Keywords: Bronchopulmonary Dysplasia, Retinopathy of Prematurity, Low Birth Weight.

I. INTRODUCCIÓN

La prematuridad está definida por la Organización Mundial de la Salud, como el nacimiento antes de las 37 semanas de embarazo que, a su vez, se puede clasificar en prematuros tardíos (nacidos entre la semana 32-37), muy prematuros (28-32 semanas) y extremadamente prematuros (nacidos antes de las 28 semanas).⁽¹⁾

La OMS calcula que 15 millones de recién nacidos son prematuros, esto quiere decir que, más de 1 de cada 10 recién nacidos a nivel mundial nacen antes de las 37 semanas de gestación.⁽¹⁾ En Latinoamérica, en el 2014, se estima que nacieron 1 062 800 prematuros, en otras palabras, aproximadamente el 9.8% del total de nacidos vivos en esta región fueron prematuros, lo que representa el 7.2% de recién nacidos antes de las 37 semanas a nivel mundial.⁽²⁾ La tasa de prematuridad en nuestro país se ha mantenido estable en los últimos años. Según el Instituto Nacional Materno perinatal esta representa aproximadamente al 6.5% de todos los recién nacidos vivos.⁽³⁾ En la libertad esta tasa es un poco más alta, siendo los prematuros aproximadamente el 7% de la población total de recién nacidos.⁽⁵⁾ La prematuridad representa un problema de salud pública ya que es actualmente la principal causa de mortalidad neonatal.⁽⁴⁾

Una de las principales comorbilidades asociadas al nacimiento prematuro es el bajo peso, que se define como un peso menor a 2500gr al nacer. Este se puede subdividir en: Bajo peso (<2500 gr), muy bajo peso (1500 gr) y extremado bajo peso (1000 gr). El promedio de peso de los recién nacidos menores a 34 semanas es menor a 2500 gr.⁽⁶⁾

La retinopatía de la prematuridad (ROP), antes conocida como fibroplasia retro lenticular,⁽⁷⁾ es un trastorno vítreo vaso proliferativo, en donde hay un desarrollo anormal de los vasos sanguíneos de la retina.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Estos empiezan a formarse a partir de la mesénquima del nervio óptico en la decimosexta semana en el lado nasal, en donde la vascularización está completa en el octavo mes de embarazo, y se dirige hacia el lado frontal, donde las arterias y venas terminan de formarse después del nacimiento.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ En un prematuro, entonces, la retina está inmadura y puesto que, no se ha desarrollado completamente, la formación de

nuevos vasos puede verse alterado por la inmadurez pulmonar, la incapacidad de sintetizar surfactante y el síndrome de dificultad respiratoria consecuente ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾.

El daño a la retina se da en dos fases, en la primera existe un bloqueo del crecimiento vascular retiniano, donde se ha demostrado en modelos experimentales con ratas hay un aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y la segunda, una proliferación de neovasos dado por la hipoxia que avanza hasta llegar al vítreo ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Todos estos procesos fisiopatológicos causan torsión de los vasos de la retina, hemorragias y finalmente desprendimiento de la retina. ⁽⁹⁾

La retinopatía de la prematuridad es causante del 2% de los casos de ceguera infantil a nivel mundial, aproximadamente; por otro lado, se presume que 12 300 niños en todo el mundo tienen discapacidad visual grave a consecuencia de la ROP. ⁽⁷⁾ ⁽¹⁶⁾

La incidencia de la ROP es mayor en países catalogados en vías de desarrollo, y cada año es causante de un mayor número de casos de ceguera en América Latina, el sur de China, Europa del este, etc. ⁽⁷⁾ Un estudio realizado por NEOCOSUR en países sudamericanos, dentro de los cuales se incluyó a Perú, reveló que existe una prevalencia del 31% de ROP. ⁽¹¹⁾ Se ha destacado el rol principal de la detección rápida, clasificación y posterior tratamiento oportuno, en la disminución de los casos severos. ⁽¹⁶⁾

El diagnóstico de ROP se realiza mediante oftalmoscopia indirecta, por un oftalmólogo. Según la norma técnica del ministerio de salud del Perú, este examen se realizará a todos los recién nacidos prematuros que tengan menos de 2 000 g al nacimiento o hayan recibido oxígeno suplementario. ⁽¹⁷⁾

La escala de clasificación utilizada a nivel internacional se conoce como ICROP, que considera 4 criterios para la evaluación y diagnóstico de la enfermedad: (1) La ubicación del daño de la retina en tres zonas, que se extienden desde el disco óptico hasta el polo temporal de la misma. (2) Extensión del compromiso de la retina. (3) Gravedad de la enfermedad, esta última se clasifica en 5 estadios, en donde el estadio 1, más leve, se observa como una línea que demarca la retina en avascular y vascular y el 5, representa al desprendimiento completo de la

retina. (4) La presencia o ausencia de la enfermedad plus (+) definida como la tortuosidad y dilatación anormal de vénulas y arteriolas. ⁽¹¹⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

En base a lo anteriormente mencionado, se ha establecido un cribado para la detección temprana de la retinopatía de la prematuridad (ETROP) el cual se clasifica en el tipo 1, que requiere de tratamiento; tipo 2, el cual requiere un manejo expectante, debido a que puede evolucionar o curar, y ROP menos que tipo 1 y 2. ⁽¹⁹⁾

La fotocoagulación laser se ha convertido en el tratamiento de elección en los últimos años, debido a que, comparado con la crioterapia, se considera un procedimiento más sencillo de realizar y presenta los mismos resultados; además, reduce el riesgo a complicaciones como la inflamación en los recién nacidos. Últimamente se está considerando el tratamiento farmacológico con anticuerpos anti-VEGF como tratamiento complementario al quirúrgico. ⁽²⁰⁾

Existen diversos factores que contribuyen a la aparición de la ROP, los principales son: El bajo peso al nacer (<2500gr), la edad gestacional (<36 semanas) y la estadía en un ventilador mecánico. ⁽²¹⁾⁽²²⁾ También influyen los factores maternos; como la preeclampsia, diabetes gestacional, edad materna, la exposición al humo de los cigarrillos, la atención prenatal, la cantidad de embarazos anteriores y por último los factores de riesgo perinatales y del propio infante, como la vía del parto, la puntuación Apgar, el número transfusiones de paquetes globulares, la pobre ganancia de peso ponderal postnatal, otros estudios también mencionan la displasia broncopulmonar como factor asociado a la aparición de retinopatía de la prematuridad. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾

La displasia broncopulmonar (DBP) se define como la necesidad de oxígeno suplementario mayor o igual a 4 semanas, ⁽²⁵⁾ debido a un deterioro importante en la función pulmonar. Se ha comprobado una relación inversamente proporcional con la edad gestacional y el peso al nacer con la presencia y severidad de esta enfermedad. ⁽²⁶⁾

La prevalencia de DBP en Estados Unidos puede variar de 10-40% en recién nacidos muy prematuros y extremadamente prematuros, respectivamente. ⁽²⁵⁾ Otro estudio realizado en 10 países europeos, menciona que la frecuencia de esta va de 10-21% en los neonatos con menos de 32 semanas de edad

gestacional. ⁽²⁶⁾ En un estudio de prevalencia realizado en los países que pertenecen a NEOCOSUR, resultó haber una incidencia total de 24,4%. ⁽²⁵⁾

La fisiopatología de la displasia broncopulmonar ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Antiguamente, el daño pulmonar ocurría en la etapa intrauterina y se agravaba con la exposición a un ventilador mecánico y el requerimiento de surfactante en pulmones poco desarrollados. La exposición a altas presiones de oxígeno causa daño endotelial alveolar en donde participan diversos mediadores inmunológicos como la IL1 β , IL6 y Prot2 teniendo como resultado un cambio histológico caracterizado por lesión endotelial, hiperplasia del músculo liso y fibrosis de los vasos sanguíneos que se refleja en la radiografía como zonas de atelectasia y de hiperinflación. ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ Con la implementación del manejo del prematuro con corticoesteroides y terapia tensoactiva endotraqueal apareció un nuevo mecanismo de daño, los neonatos menores de 33 semanas aún no han completado el desarrollo pulmonar y se puede encontrar una vascularización anormal, presencia de fibrosis en el intersticio pulmonar y alveolos primitivos poco desarrollados. ⁽²⁶⁾⁽²⁸⁾

La DBP se clasifica en grados, que varían en gravedad. La DBP leve se puede definir como la capacidad de respirar oxígeno ambiental a las 36 semanas de la edad post menstrual o a los 56 días de vida post natal (si es que el neonato tiene 32 semanas o más). La DBP moderada se describe como la necesidad de oxígeno suplementario con un FiO₂ <30% a las 36 semanas de edad post menstrual o a los 56 días de vida post natal (si es que el neonato tiene 32 semanas o más). La DBP severa es la necesidad de oxígeno suplementario con un FiO₂>30% o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad post menstrual o en su defecto a los 56 días de edad corregida o alta en prematuros tardíos. ⁽²⁹⁾

Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de DBP como el uso de corticoide profiláctico, la presencia de corioamnionitis, la cantidad de hijos, y otro tipo de complicaciones perinatales, y del propio infante como el tipo de parto, la sepsis tardía, la presencia de enterocolitis necrotizante, la prematuridad extrema, el peso al nacer, el ductus permeable, entre otros. ⁽²⁷⁾ ⁽³⁰⁾

La propia presencia de DBP condiciona al aparato respiratorio a una serie de secuelas posteriores como EPOC, asma, hipertensión pulmonar y una alta tasa de incidencia de re hospitalización ⁽²⁵⁾

Un estudio realizado el 2018 por Wang LW et al. evaluó a neonatos prematuros y de bajo peso, en los que se buscó la asociación entre la displasia broncopulmonar, la retinopatía de la prematuridad y la leucomalacia periventricular quística, en el que se vio que la DBP severa estaba ampliamente ligado a la progresión de la retinopatía de la prematuridad (odds ratio 5.93; intervalo de confianza del 95% 5.02–7.03) y también, aunque en menor cantidad con la leucomalacia periventricular quística (2.08; 1.63–2.64). ⁽³¹⁾

Wojciech Podraza et al. hizo un estudio tipo casos y controles en los que investigó la correlación de la displasia broncopulmonar y la retinopatía de la prematuridad en donde se vio que los prematuros con displasia broncopulmonar tenían mayor probabilidad de desarrollar retinopatía de la prematuridad grave que las que no la tenían. ($p=0,006$). ⁽³²⁾

Posteriormente en el 2019, Singh JK et al. realizó un estudio tipo cohorte retrospectivo en donde evaluó la relación entre la displasia broncopulmonar severa y la retinopatía severa, encontrando una relación significativa ($p<0,01$). ⁽³³⁾

La retinopatía de la prematuridad y la displasia broncopulmonar son muy parecidas fisiopatológicamente, y también, comparten muchos factores de riesgo en común, especialmente la prematuridad y el bajo peso al nacer. Ambas representan enfermedades con repercusiones importantes y de impacto en la calidad de vida de los neonatos por lo que controlarlos y prevenirlos puede representar un hito importante en la salud.

En el presente trabajo se busca evaluar la relación entre estas dos patologías frecuentes en los recién nacidos prematuros y con muy bajo peso al nacer.

1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Está la displasia broncopulmonar moderada/severa asociada a la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer?

1.2 OBJETIVOS:

General

- Determinar si la displasia broncopulmonar moderada-severa se asocia a la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer en el Hospital Regional Docente de Trujillo en los años 2015-2019

Específicos:

- Determinar la frecuencia de retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso con displasia broncopulmonar moderada/severa.
- Determinar la frecuencia de retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso diagnosticados con displasia broncopulmonar leve o que requirieron oxígeno suplementario menor a 28 días.
- Comparar la frecuencia de la retinopatía de la prematuridad tipo 1 en los pacientes que fueron diagnosticados con displasia broncopulmonar moderada a severa con los que fueron diagnosticados con displasia broncopulmonar leve o que requirieron oxígeno suplementario menor a 28 días.
- Determinar si las variables intervinientes son factores asociados a la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

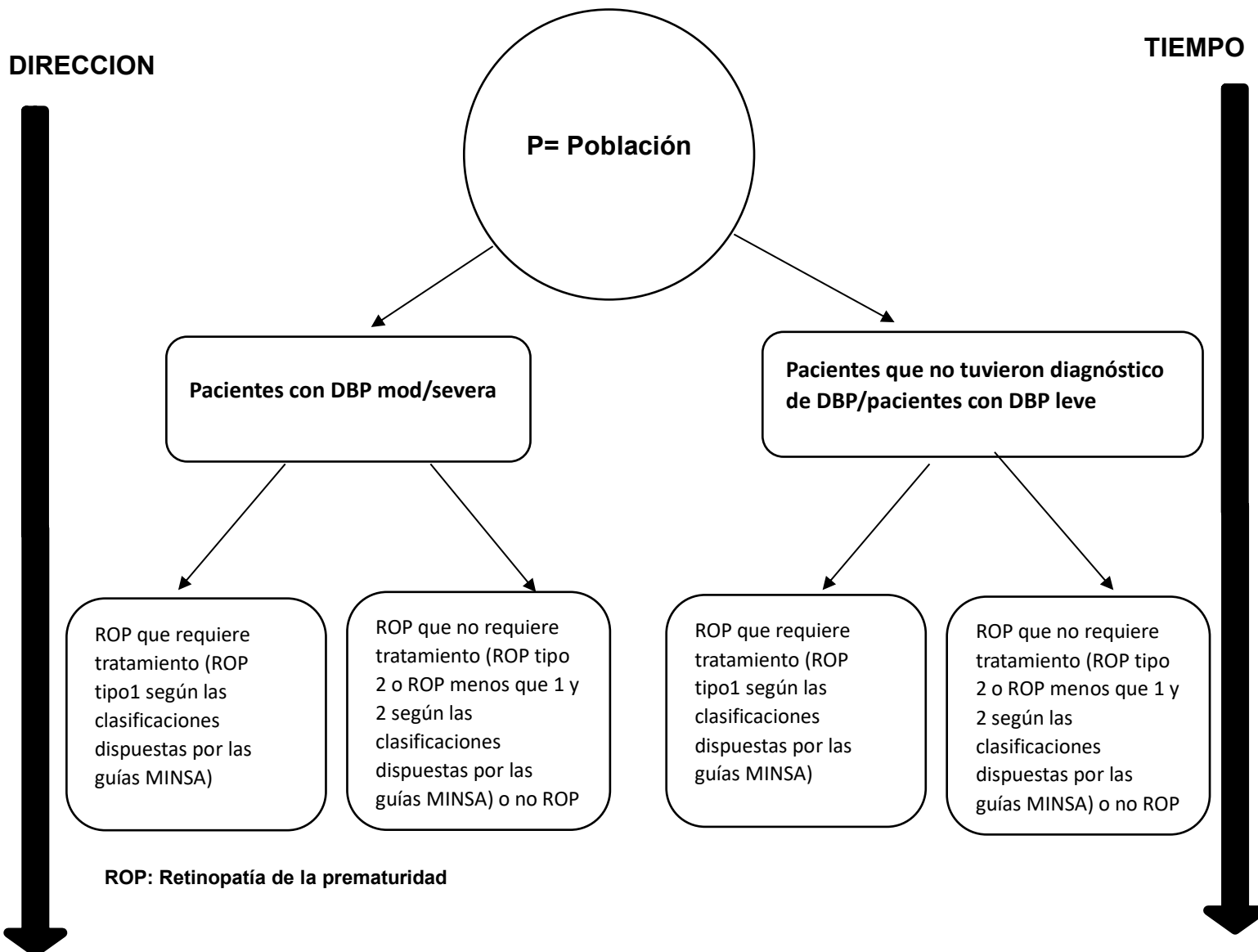
1.3 HIPÓTESIS:

H₀: La displasia broncopulmonar moderada-severa no está asociada a la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer

H₁: La displasia broncopulmonar moderada-severa está asociada a la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer

II. MATERIAL Y MÉTODO

II.1 Diseño del estudio: observacional, analítico, transversal, retrospectivo.



III.2 Población, muestra y muestreo:

Población de estudio

Prematuros menores 33 semanas de muy bajo peso al nacer (<1500g) que requirieron oxígeno suplementario internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo comprendido entre enero 2015 - diciembre 2019

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión (grupo de expuesto):

- ✓ Prematuros, menores de 33 semanas, con bajo peso al nacer, hospitalizados en la UCIN del HRDT con diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada o severa.

Criterios de inclusión (grupo control):

- ✓ Prematuros, menores de 33 semanas, con bajo peso al nacer, hospitalizados en la UCIN del HRDT que requirieron de oxigenoterapia o fueron diagnosticados de displasia broncopulmonar leve

Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes con anomalías congénitas
- ✓ Pacientes con diagnóstico de catarata neonatal
- ✓ Pacientes que fueron referidos a otro hospital antes de su primera evaluación oftalmológica
- ✓ Pacientes que fallecieron antes de su primera evaluación de ROP
- ✓ Pacientes que no tuvieron historias clínicas completas, que presenten los diagnósticos según su definición operacional

Muestra

Unidad de Análisis

Conformada por todos los pacientes prematuros menores de las 33 semanas con muy bajo peso al nacer (<1500) ingresados al servicio de UCIN del HRDT que requirieron oxigenoterapia, en el periodo del 2015-2019 que cumplieron con los criterios de inclusión.

Unidad de Muestreo

Conformado por las historias clínicas de los pacientes ingresados al servicio de UCIN del HRDT, en el periodo del 2015-2019 que cumplieron con los criterios de inclusión.

Tamaño muestral:

[Cvetkovic-Vega (2021, p. 183)]⁽³⁴⁾ Para la determinación del tamaño de muestra se utilizará la fórmula estadística para estudio tipo transversal analítico:

Fórmula:

$$n_o = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \times \sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - z_{1-\beta} \sqrt{r \times (1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r \times (P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (Coeficiente de Confiabilidad al 95% de confianza)
- $Z_{1-\beta} = 1,2816$ (Coeficiente asociado al 80% de Potencia de Prueba)

n_0 : Tamaño muestral total

p_1 : Proporción anticipada de expuestos positivos

p_2 : Proporción anticipada de no expuestos positivos

$$p_m: \frac{(p_1 + p_2)}{2}$$

Cálculo: EPIDAT 4.2 ⁽³²⁾

Proporción esperada en:

Proporción en expuestos positivos: 29,030%

Proporción en expuestos negativos: 3,230%

Razón entre tamaños muestrales: 1,00

Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Grupo expuesto	Grupo control	Total
80,0	39	39	78

IV.3 Definición operacional de variables:

Caracterización de la variable	Dimensión de la variable	Definición operacional	Indicador	Caracterización de la variable
<p>Retinopatía de la prematuridad ⁽¹⁹⁾</p> <p>Variable dependiente, cualitativa, nominal, dicotómica</p>	<p>Retinopatía de la prematuridad tipo 1 (requiere tratamiento)</p>	<p>Mediante oftalmoscopia indirecta el oftalmólogo evidencia en la retina. ⁽¹⁹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de tortuosidad vascular o dilatación venosa en la zona I independiente del estadio o • Presencia de tortuosidad vascular o dilatación venosa en zona II si tiene estadio 2 o • Estadio 3 en la zona II independientemente si 	<p>Recibió tratamiento para ROP, registrado en la historia clínica</p>	<p>(Sí)</p>

		<p>hay presencia de tortuosidad vascular o dilatación venosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio 3 en zona 1 independientemente si hay o no enfermedad tortuosidad vascular o dilatación venosa 		
	<p>Retinopatía de la prematuridad que tipo 2</p>	<p>Mediante oftalmoscopia indirecta el oftalmólogo evidencia en la retina. ⁽¹⁹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio 1 o 2 en la zona I sin evidencia de tortuosidad vascular o dilatación venosa • Estadio 1 en la zona III de la retina sin evidencia de tortuosidad vascular o dilatación venosa 	<p>No recibió tratamiento para ROP, registrado en la historia clínica.</p>	<p>(No)</p>

	No retinopatía de la prematuridad	Recién nacido que no presenta anomalías en la retina en la oftalmoscopia indirecta evaluada por un oftalmólogo	No fue diagnosticado con ROP y por lo tanto no requiere tratamiento, registrado en historia clínica	(No)
Displasia broncopulmonar <small>(29)</small> Variable independiente Cualitativa ordinal politómica	DBP Severa	Requerimiento de oxígeno suplementario ≥ 28 días hasta el alta, con un $FiO_2 > 30\%$, o ventilación mecánica, evaluado por neonatólogo. (29)	Diagnosticado con DBP severa, registrado en historia clínica	(Si)
	DBP Moderada	Requerimiento de oxígeno suplementario ≥ 28 días hasta el alta, con un $FiO_2 < 30\%$, o utilizo un dispositivo de alto flujo o CPAP evaluado por neonatólogo. (29)	Diagnosticado por DBP moderada, registrado en historia clínica	

	DBP Leve	Requerimiento de ≥ 28 días, pero respira O2 ambiental al alta, evaluado por neonatólogo. (29)	Diagnosticado con DBP leve, registrado en historia clínica	(No)
	No DBP	Recién nacido prematuro que recibió algún tipo de oxígeno suplementario < 28 días, evaluado por neonatólogo. (29)	No fue diagnosticado con DBP, registrado en historia clínica	

<p>Edad gestacional</p> <p>Variable interviniente</p> <p>Cuantitativa discreta. ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾</p>	<p>Valor de la edad gestacional en semanas</p>	<p>Tiempo transcurrido desde el primer día del último periodo menstrual hasta el día del parto evaluado mediante examen físico (Capurro o Ballard). ⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾</p>	<p>Edad gestacional evaluada mediante examen físico (Capurro o Ballard), consignado por el médico pediatra</p>	<p>N° de semanas</p>
<p>Sexo</p> <p>Variable interviniente</p> <p>Cualitativa nominal dicotómica ⁽³⁵⁾</p>	<p>Hombre</p>	<p>Características biológicas y sexuales correspondiente al género masculino ⁽³⁴⁾</p>	<p>Sexo registrado en la historia clínica</p>	<p>Hombre</p>
<p>Mujer</p>	<p>Características biológicas y sexuales correspondiente al género femenino ⁽³⁴⁾</p>	<p>Mujer</p>		

<p>Peso al nacer ⁽⁶⁾</p> <p>Variable interviniente</p> <p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Peso al nacer en gramos</p>	<p>Peso del neonato inmediatamente después del nacimiento ⁽⁶⁾</p>	<p>Peso en gramos, registrado en historia clínica</p>	<p>Peso en gramos</p>
<p>Puntuación APGAR al primer y al quinto minuto ⁽³⁵⁾</p> <p>Variable interviniente</p> <p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Puntuación según la escala</p>	<p>Escala que evalúa la adaptación fisiológica del recién nacido en el ambiente extrauterino y se mide al primer y al quinto minuto por el neonatólogo o personal de salud. ⁽³⁴⁾</p>	<p>Puntuación numérica del 0 al 10, registrado en historia clínica</p>	<p>0-10</p>

Sepsis neonatal <small>(37)</small> Variable interviniente Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente	Respuesta desregulada organismo del recién nacido con factores de riesgo hacia una infección generalizada, que presenta síntomas y signos como: temperatura corporal inestable, irritabilidad, letargia, taquipnea y criterios laboratoriales como: leucocitosis, PCR o procalcitonina elevado con o sin hemocultivo positivo. <small>(36)</small>	Diagnóstico de sepsis, registrado en historia clínica	(Si)
	Ausente	No existe evidencia de infección en neonato sin factores de riesgo y sin síntomas, signos o criterios laboratoriales. <small>(36)</small>	No diagnóstico de sepsis, registrado en historia clínica.	(No)

Oxigenoterapia <small>(38)</small>	VM	Requerimiento de dispositivo de ventilación mecánica de presión positiva intermitente no invasiva o ventilación mecánica invasiva para mantener la saturación de O2 entre 85 – 95% monitorizado por un neonatólogo. <small>(37)</small>	Requerimiento de algún tipo de ventilación mecánica,	(VM)
	Variable interviniente Cualitativa ordinal politómica	NVM	Requerimiento de cánula binasal, cánula nasal de alto flujo o dispositivo de presión positiva continua para mantener la saturación de O2 entre 85–95% monitorizado por un neonatólogo. <small>(37)</small>	Requerimiento de cánula binasal, cánula nasal de alto flujo o dispositivo de presión positiva continua para mantener la saturación de O2 entre 85–95%monitorizado por un neonatólogo. <small>(37)</small>

Transfusiones sanguíneas ⁽³⁹⁾ Variable interveniente Cualitativa Nominal Dicotómica	Si	Proceso mediante el que se administra uno o más paquetes globulares al neonato que presenta los siguientes criterios: Hb <20% y reticulocitos <100000/ μ l en ausencia de síntomas específicos HTC <33% en presencia de síntomas y/o recibiendo soporte ventilatorio ⁽³⁸⁾	Transfusión de uno o más paquetes globulares registrado en la historia clínica. ⁽³⁸⁾	(Sí)
	No	No se administró ningún paquete de glóbulos rojos ⁽³⁸⁾	No requiere la transfusión de uno o más paquetes de glóbulos rojos ⁽³⁸⁾	(No)

IV.4 Procedimientos y técnicas:

La ejecución del proyecto cumplió los siguientes pasos

- 1.- Se presentó la solicitud de autorización para la ejecución del presente trabajo, a la escuela de medicina de la UPAO, la dirección y el servicio de estadísticas del HRDT, de este modo se tuvo acceso al archivo del mencionado hospital
- 2.- Se revisó historias clínicas 120 historias seleccionadas por muestreo simple aleatorio y donde se eligió los casos de los prematuros <33 semanas con muy bajo peso al nacer que requirieron oxígeno suplementario que estuvieron hospitalizados en el servicio de unidad de cuidados intensivos neonatales entre los años 2015-2019 y cumplieron con los criterios de inclusión
- 3.- Se tomó los datos propuestos de la ficha de recolección de datos (ANEXO 1) el cual contiene las variables y covariables antes mencionadas
- 4.- Se agrupó la displasia broncopulmonar leve junto con los pacientes que no presentaron displasia broncopulmonar, y los pacientes que tuvieron diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada junto con los que se clasificaron como severa
- 5.- Después de que se obtuvieron los datos, se pasó al programa EXCEL 2016, y se exportó al paquete estadístico IBM SPSS STADISTICS 25 para su procesamiento y análisis.

IV.5 Plan de análisis de datos:

Todos los datos fueron recogidos y copiados en EXCEL 2016 y luego se procesaron automáticamente por el programa estadístico SPSS25 en el que se creó una data base presentándose después como un cuadro de doble entrada y gráficos correspondientes.

Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas se evaluó la distribución normal con la prueba de KOLMOGÓROV-SMIRNOV y se hizo un análisis de las frecuencias para las variables cualitativas.

Estadística analítica

Se realizó la prueba T student para las muestras cuantitativas, y la prueba chi cuadrado para analizar la relación entre las variables cualitativas; y esta asociación se consideró significativa si el margen de error es menor al 5% ($p < 0.05$).

		Retinopatía de la prematuridad severa	
		Con ROP severa	Sin ROP severa
Displasia broncopulmonar	Mod/Sev	A	B
	SinDis/Lev	C	D

ODDS RATIO: $a \times d / c \times b$

Se realizó el análisis por regresión logística con las variables cualitativas y cuantitativas para hallar el OR corregido y se consideró significativa si el margen de error es menor al 5% ($p < 0.05$)

IV.6 Consideraciones éticas:

El presente trabajo obtuvo el permiso del HRDT, la UPAO que señalan en los artículos del 11-15, 22 del resguardando así, la autonomía de cada paciente ⁽⁴⁰⁾.

Teniendo en cuenta las directrices del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, se cumplieran las normas nacionales e internacionales, en las cuales dictamina que será aprobada por un ente que vela por las consideraciones éticas y así evitar el plagio o falsificación de datos. ⁽⁴¹⁾

Nos guiamos de acuerdo con la ley general de salud, respetando así la confidencialidad de cualquier acto médico ⁽⁴²⁾

III. RESULTADOS

El estudio incluyó a 78 pacientes prematuros de muy bajo peso hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo que recibieron oxigenoterapia. De los cuales 39 neonatos fueron diagnosticados con DBP moderada/severa, y 39 fueron diagnosticados con DBP leve o requirieron oxígeno suplementario menor a 28 días, en los que se evaluó la necesidad de tratamiento para la retinopatía de la prematuridad (ROP tipo 1), frente al ROP tipo 2 o menos que 1 y 2 (que no recibieron tratamiento) o en su defecto no fueron diagnosticados con ROP.

En la **tabla 1** se observa las características epidemiológicas y clínicas de los 78 neonatos prematuros evaluados en el estudio, en donde resalta que el 87.2% de esta población fue diagnosticada con sepsis neonatal.

En la **tabla 2** se observan las variables intervinientes asociados a ROP tipo 1 en donde la única asociación que resultó estadísticamente significativa fue el Apgar al 5'.

En la **tabla 3** se observa que 21 neonatos que presentaron DBP moderada-severa tuvieron ROP tipo 1 frente a los 7 recién nacidos que tuvieron DBP leve o recibieron oxigenoterapia menor a 28 días. El análisis bivariado tuvo como resultado un OR= 5.33 ($p < 0,05$; IC95%=2.1 - 14.65).

En la **tabla 4** se observa el análisis por regresión logística en donde la única variable significativa resultó ser la DBP moderada-severa resultando con un OR de 5,099 ($p = 0,013$)

Tabla 1

Características clínicas y epidemiológicas de los recién nacidos los prematuros de muy bajo peso al nacer hospitalizados en el servicio de UCIN el HRDT del 2015-2019

Edad gestacional (semanas)		29.14 (26 - 32)
Apgar al 1° minuto		5.77 (3 - 9)
Apgar al 5° minuto		7.40 (4 - 9)
Peso al nacer (gramos)		1091 (809 -1395)
Sexo	Femenino	38 (48.7%)
	Masculino	40 (51.3%)
Sepsis neonatal	SI	68 (87.2%)
	NO	10 (12.8%)
Oxigenoterapia	NVM	51 (65.4%)
	VM	27 (34.6%)
Transfusiones sanguíneas	SI	11 (14.1%)
	NO	67 (85.9%)

Tabla 2

VARIABLES INTERVINIENTES ASOCIADAS A RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD TIPO 1 (QUE REQUIERE TRATAMIENTO) EN LOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO HOSPITALIZADOS EN EL HRDT DEL 2015-2019

Variables intervinientes		Retinopatía de la prematuridad tipo 1		p
		Si = 28	No = 50	
Edad gestacional (semanas)*		28,5 (26 a 32)	29,6 (26 a 32)	0,053
Apgar al 1° minuto*		5,17 (3 a 8)	6,10 (3 a 9)	0,075
Apgar al 5° minuto*		6,89 (3 a 9)	7,72 (4 a 9)	0,001
Peso al nacer (gramos)*		1036 (850 a 1360)	1122 (809 a 1484)	0,05
Sexo**	Femenino	13 (34.2%)	25 (65.8%)	0,92
	Masculino	15 (37.5%)	25 (62.5%)	
Sepsis neonatal**	SI	25 (36.8%)	43 (63.2%)	0,153
	NO	3 (10%)	7 (90%)	
Oxigenoterapia**	NVM	17 (33.3%)	34 (66.7%)	0,421
	VM	11 (40.7%)	16 (49.3%)	
Transfusiones sanguíneas**	SI	5 (45.5%)	6 (54.5%)	0,347
	NO	23 (34.4%)	44 (65.7%)	

*Variables analizadas con T STUDENT

**Variables analizadas con X²

Tabla 3

Displasia broncopulmonar moderada/severa asociada a la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer hospitalizados en el HRDT del 2015-2019

Displasia broncopulmonar	Retinopatía de la prematuridad				Total
	Requiere tratamiento		No / No requiere tratamiento		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Moderada / Severa	21	53.8%	18	46,2%	39 (100%)
No / Leve	7	17,9%	32	82,1%	39 (100%)

X² de Pearson = 13,456, p < 0,001

OR= 5.33 (p< 0,05; IC95%=2.1 - 14.65)

TABLA 4

Análisis multivariado por regresión logística de los factores asociados a la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso hospitalizados en el HRDT del 2015-2019

	B	EE	Wald	Sig.	Exp(B)	IC	
						Inferior	Superior
Displasia broncopulmonar	1,629	,657	6,144	,013	5,099	1,406	18,491
Edad	0,300	0,228	1,741	0,187	1,350	0,864	2,109
Apgar al 1'	0,335	0,360	0,866	0,352	1,398	0,690	2,830
Apgar al 5'	0,110	0,530	0,043	0,835	1,117	0,395	3,153
Peso	0,002	0,002	0,735	0,391	1,002	0,997	1,007
Sepsis	0,272	0,928	0,086	0,770	1,762	0,124	4,698
Oxigenoterapia	0,717	0,655	1,197	0,274	2,048	,567	7,393
Transfusiones sanguíneas	1,453	0,811	3,212	0,073	4,278	,873	20,965

IV. DISCUSIÓN

En los recién nacidos prematuros las retinas aún no están completamente formadas, la exposición a oxígeno contribuye a la formación y proliferación de nuevos vasos retinianos, con el consecuente diagnóstico de retinopatía de la prematuridad, ⁽⁸⁾ siendo esta última una de las principales causas de discapacidad visual infantil a nivel mundial. ⁽¹⁶⁾

Dentro de las enfermedades que necesitan oxígeno suplementario para su tratamiento, la displasia broncopulmonar es una de las que requiere el uso más prolongado de este en los recién nacidos prematuros ⁽²⁵⁾, la pobre producción de surfactante y el poco desarrollo pulmonar, predisponen al neonato prematuro a la necesidad de administrarle oxígeno, por lo menos, durante 4 semanas. ⁽²⁶⁾

El presente estudio evaluó la asociación entre la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) y la displasia broncopulmonar moderada a severa. El 35.8% del total de neonatos presentó ROP tipo 1 (que requirió tratamiento), de los cuales el 75% tuvieron diagnóstico de DBP moderada o severa, se encontró asociación significativa con un OR= 5.33 ($p < 0,05$; IC95%=2.1 - 14.65), al realizar el análisis por regresión logística el OR corregido resultó ser 5,09 ($p = 0,013$; IC: 1,406 - 18,49). Es decir, que a mayor severidad de la displasia broncopulmonar hay 5,09 más probabilidades de que la retinopatía de la prematuridad requiera tratamiento.

Existen trabajos que respaldan indirectamente los hallazgos de esta investigación. Es el caso del estudio realizado por **Siswanto et al.** de tipo longitudinal, que determinó que recibir O₂ suplementario por un tiempo mayor o

igual a 16 días estaba asociado a la aparición de ROP (OR: 5.30 IC: 1.97–14.28 $p < 0,001$), y una cantidad mayor 7 días recibiendo soporte ventilatorio se asoció a la severidad de ROP, sin embargo, no resultó ser significativo (OR: 4.16 IC: 0.99–17.41 $p=0.05$). Siswanto et al. no mostraron en sus resultados a la DBP, pese a haberla considerado dentro de los 27 potenciales factores de riesgo, probablemente debido a que sus hallazgos muestran asociación significativa para la aparición del ROP con una menor cantidad de días de exposición a oxígeno suplementario. ⁽⁴³⁾

Wojciech Podraza, et al. evaluó la correlación entre la severidad de la ROP con la DBP, resultando significativo ($p=0,006$), sin considerar la gravedad de esta última. Así mismo, la clasificación de la severidad del ROP incluyó solo los estadios 3, 4 y 5, sin mayor detalle, lo que pudo haber reducido el tamaño de la población que tuvo ROP severo en comparación a nuestra investigación. ⁽³²⁾

Resultados similares a nuestro estudio se encontraron en la investigación realizada por **Jasleen Singh, et al.** de tipo retrospectiva, que incluyó a 625 neonatos y evaluó la relación entre la ROP severa y los pacientes diagnosticados con DBP moderada o severa, concluyendo que existía asociación (OR 3.2; IC: 1.6-6.5, $p < 0.01$). Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, en el cual consideramos solo al ROP tipo 1, su trabajo agrupó al ROP tipo 1 y tipo 2 como ROP severo. ⁽³³⁾ Esta diferencia radica en que nuestro trabajo se enfocó en la clasificación ETROP, que utilizan las guías nacionales e internacionales para brindar tratamiento oportuno de ROP. Es por esto por lo que nuestros resultados permitirían estimar el progreso de la enfermedad y reforzar la decisión del tratamiento pertinente.

De igual forma, **Ji Woong Chang, et al.** tuvo como objetivo analizar retrospectivamente los posibles factores que potencialmente contribuían al desarrollo del ROP y diferenciarlos de los que influenciaban en la progresión de dicha enfermedad. Incluyó a 162 neonatos muy prematuros y menores de 1500 gr, 48 (21%) de ellos fueron catalogados como ROP que progreso a severidad (27 de los cuales fueron diagnosticados como ROP tipo 1). Al realizar el análisis multivariado por regresión logística se encontró que la DBP estaba asociada significativamente a la severidad y progresión de la retinopatía de la prematuridad ($p=0,012$).⁽⁴⁴⁾ Sin embargo, este trabajo no diferenció la severidad del DBP para su análisis, en comparación con nuestro estudio en el cual tomamos en cuenta los grados de severidad de la DBP permitiendo determinar que a mayor grado de severidad hay una mayor asociación con ROP que requiere tratamiento.

En contraposición, la cohorte prospectiva realizada por **Ahmet Yagmur Bas, et al.** en Turquía, en el 2018, tuvo como objetivo encontrar los factores de riesgo asociados a la severidad del ROP dónde incluyeron a 6115 neonatos, de los cuales solo 395 fueron diagnosticados con ROP que requirió algún tipo de tratamiento, el 67% de estos fueron diagnosticados con displasia broncopulmonar (OR: 13,2; $p<0,01$). Sin embargo, en el análisis multivariado, las únicas variables que resultaron ser significativas para la severidad de la ROP fueron la edad gestacional, el tiempo de oxígeno suplementario, las transfusiones sanguíneas y la pobre ganancia ponderal a los 28 días, los autores mencionan que esta diferencia puede ser atribuida a que la DBP dificulta la ganancia de peso ponderal en la etapa postnatal.⁽⁴⁵⁾

La puntuación de APGAR evalúa el estado fisiológico del recién nacido, los valores más bajos sugieren la aplicación de maniobras de reanimación neonatal, dentro de ellas, el uso de oxígeno suplementario. En el análisis para muestras independientes se encuentra una asociación inversa significativa entre la puntuación de APGAR al 5' y ROP tipo 1, sin embargo, en el análisis multivariado resultó el valor de $p=0,835$, por lo que pierde significancia estadística. Esto puede deberse a que las puntuaciones de APGAR al 5' más bajas se asocian con casos más severos de DBP. ⁽⁴⁶⁾ **Jasmina Alajbegovic-Halimic, et al.** evaluó los factores que se correlacionan con la aparición de la retinopatía de la prematuridad, incluyendo dentro de ellos al APGAR al 5', en donde encontraron diferencia significativa en pacientes que tenían ROP frente a los que no (5.20 ± 1.1 vs 6.9 ± 1.03 ; $p < 0.05$). ⁽⁴⁷⁾ En contraposición, un estudio realizado por **José Cabañas Poy, et al.** no encontró asociación significativa entre el valor del APGAR al 5' muy bajo (<3) y la necesidad de tratamiento de la ROP. ⁽²⁴⁾

Existe controversia con respecto a los factores que contribuyen a la progresión a severidad de la retinopatía de la prematuridad, debido a que no son los mismos que favorecen a la aparición de la enfermedad, las razones de esta diferencia aún no están completamente claras. Por ejemplo, en el estudio antes mencionado realizado por Ji Woong Chang, et al. concluye que hay factores que contribuyen solo a la aparición de retinopatía de la prematuridad, como son la terapia prenatal con corticoesteroides, la duración de días en ventilación mecánica, el síndrome de diestres respiratorio; otros se asocian con la progresión y severidad del mismo, es el caso de la displasia broncopulmonar, la hemorragia interventricular, la broncomalacia cerebral y la transfusión de paquetes globulares y también existen factores que influyen en ambos procesos

como la edad gestacional y el peso al nacer. ⁽⁴⁴⁾ Sin embargo, otro estudio realizado por Giannantonio et al. de naturaleza retrospectiva, que incluyó a 93 neonatos con bajo peso al nacer, difiere en los factores asociados a la necesidad de tratamiento del ROP, siendo estos la sepsis neonatal, neumonía por *Candida*, el número de transfusiones sanguíneas, ducto arterioso persistente que requiere tratamiento y la oxigenoterapia prolongada. Vale recalcar que dentro de sus ajustes estadístico el único factor que mantuvo significancia fueron las transfusiones de paquetes globulares. ⁽⁴⁸⁾ En el presente trabajo, sin embargo, ningún otro factor, salvo la DBP moderada y severa, se encontró asociado significativamente a ROP tipo 1 en el análisis multivariado.

Las limitaciones que presenta la investigación se deben a la naturaleza propia del modelo y del diseño retrospectivo, que conllevan a sesgos de memoria o datos imprecisos o incompletos que afectarían en la calidad y análisis del estudio, también al tener un control limitado al realizar la selección de la población y sobre la naturaleza y la calidad de las variables.

V. CONCLUSIONES

1. La displasia broncopulmonar moderada a severa está asociada a retinopatía de la prematuridad que requiere tratamiento en recién nacidos prematuros de muy bajo peso atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo OR: 5,09 (p= 0,013; IC: 1,406 - 18,49)
2. La frecuencia de retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en prematuros de muy bajo peso al nacer diagnosticados con displasia broncopulmonar moderada a severa es de 53.8%
3. La frecuencia de retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en prematuros de muy bajo peso al nacer diagnosticados con displasia broncopulmonar leve o que requirieron O₂ por menos de 28 días es de 17.9%.
4. La retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en prematuros de muy bajo peso al nacer fue más frecuente en los prematuros diagnosticados con displasia broncopulmonar moderada o severa frente a los que fueron diagnosticados con displasia broncopulmonar leve o que requirieron O₂ por menos de 28 días.
5. No se encontró asociación significativa entre la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en prematuros de muy bajo peso al nacer y el sexo del recién nacido, la presencia de sepsis, la oxigenoterapia, el peso al nacer, la edad gestacional y la puntuación de APGAR al 1' y 5'.

VI. RECOMENDACIONES

1. Es importante hacer otras investigaciones para valorar la asociación significativa de las variables propuestas en el estudio, en donde se incluya a una mayor cantidad de muestra poblacional, de carácter prospectivo y multicéntrico.
2. Es conveniente realizar mayores estudios de tipo observacional en donde se evidencien factores de asociación a la displasia broncopulmonar moderada a severa, así como distintas comorbilidades relacionadas con esta última en neonatos prematuros de bajo peso.
3. Los hallazgos en el presente estudio deben ser considerados para desarrollar una serie de estrategias y políticas preventivas para poder identificar tempranamente la retinopatía de la prematuridad tipo 1 (que requiere tratamiento) en los prematuros expuestos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization [Internet]. WHO: Preterm birth ;19 February 2018 [Consultado 4 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jan;7(1): e37-e46.
3. Mendoza Lara L, Oviedo Rodriguez C, Anchiraico Agudo W, Boletín estadístico de nacimientos Perú: 2015; SRRNL[Internet]. 15 abril 2016 citado 30 de agosto de 2019];19.
4. Ministerio de salud. Boletín epidemiológico del Perú. Informe del: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. MINSA: Lima; 2021. Vol 30(07)
5. Ministerio de salud. Boletín Epidemiológico del Perú. Semana epidemiológica. MINSA: Lima 2019. Vol 28(46)
6. Garmendia ML, Mondschein S, Montiel B, Kusanovic JP. Trends and predictors of birth weight in Chilean children. *Public Health*. 1 de abril de 2021;193:61-8.
7. Akkawi MT, Shehadeh MM, Shams ANA, Al-Hardan DM, Omar LJ, Almahmoud OH, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in three neonatal intensive care units in Palestine. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 20 de agosto de 2019 [citado 30 de agosto de 2019];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6701108/>
8. García H, González-Cabello H, Soriano-Beltrán CA, et al. Frequency and severity of retinopathy of prematurity in a neonatal intensive care unit *Gac Med Mex*. 2018; 154:475-481.
9. Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, Farahani AD, Badfar G. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2 de abril de 2018;18(1):83.
10. Curbelo Quiñones L, Durán Menéndez R, Villegas Cruz DM, Broche Hernández A, Alfonso Dávila A. Retinopatía del prematuro. *Rev Cuba Pediatría*. marzo de 2015;87(1):69-81.
11. Cauich-Aragón LM, De la Fuente-Torres MA, Sánchez-Buenfil E, Farías-Cid R. Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México. Período 2005 a 2014. *Perinatol Reprod Humana*. 1 de marzo de 2017;31(1):21-7.

12. Kang HG, Choi EY, Byeon SH, Kim SS, Koh HJ, Lee SC, et al. Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Retinopathy of Prematurity: Efficacy, Safety, and Anatomical Outcomes. *Korean J Ophthalmol KJO*. diciembre de 2018;32(6):451-8.
13. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J*. 1 de marzo de 2017;78(2):124-8.
14. Simmons MA, Cheng AV, Becker S, Gerkin RD, Hartnett ME. Automatic analysis of the retinal avascular area in the rat oxygen-induced retinopathy model. *Mol Vis*. 2018; 24:767-77.
15. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 1 de enero de 2017;101(1):21-4.
16. Mora JS, Waite C, Gilbert CE, Breidenstein B, Sloper JJ. A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening. *Br J Ophthalmol*. enero de 2018;102(1):9-13.
17. Ministerio de salud. Norma técnica de salud de atención del recién nacido pre término con riesgo a retinopatía de la prematuridad. MINSAL: Lima; 2011. Vol 1(45)
18. Norman M, Hellström A, Hallberg B, Wallin A, Gustafson P, Tornqvist K, et al. Prevalence of Severe Visual Disability Among Preterm Children with Retinopathy of Prematurity and Association with Adherence to Best Practice Guidelines. *JAMA Netw Open*. 4 de enero de 2019;2(1): e186801-e186801.
19. Ministerio de salud. Guía de práctica clínica de la retinopatía de la prematuridad. MINSAL: Lima; 2007. Vol 1(1000)
20. Hubbard GB 3rd. Surgical management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(5):384-390.
21. Pastro J, Toso BRG de O. Influencia del oxígeno en el desarrollo de retinopatía del prematuro. *Rev Bras Enferm*. junio de 2019;72(3):592-9.
22. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 1 de septiembre de 2018;63(5):618-37.
23. Ahuja AA, V Reddy YC, Adenuga OO, Kewlani D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Risk factors for retinopathy of prematurity in a district in South India: A prospective cohort study. *Oman J Ophthalmol*. abril de 2018;11(1):33-7
24. Wongnophirun A, Khuwuthyakorn V, Tantiprabha W, Wiwatwongwana A. Association between severe retinopathy of prematurity and postnatal weight gain in very low-birth weight infants at Chiang Mai University Hospital, Thailand. *Paediatr Int Child Health*. 5 de julio de 2019;1-7.
25. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. marzo de 2014;100(3):145-57.

26. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med.* 20 de 2018;16(1):36.
27. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Displasia broncopulmonar: incidència, factors de risc e utilització de recursos en una població sud-americana de recem-nascidos de muito baixo peso. *Jornal de Pediatria.* febrero de 2006;82(1):15-20.
28. Voynow JA. «New» bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev.* septiembre de 2017; 24:17-8.
29. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: Can We Agree on a Definition? *Am J Perinatol.* mayo de 2018;35(6):537-40.
30. Zavaleta-Gutierrez FE, Concepción-Urteaga LA, Concepción-Zavaleta MJ, Aguilar-Villanueva DA, Zavaleta-Gutierrez FE, Concepción-Urteaga LA, et al. Factores de riesgo y displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. *Revista Cubana de Pediatría [Internet].* marzo de 2019 [citado 15 de septiembre de 2019];91(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75312019000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=en
31. Wang L-W, Lin Y-C, Wang S-T, Huang C-C, behalf of the Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group O. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. *Neonatology.* 2018;114(1):17-24.
32. Podraza W, Michalczyk B, Jezierska K, Domek H, Kordek A, Łoniewska B, et al. Correlation of retinopathy of prematurity with bronchopulmonary dysplasia. *Open Med.* 21 de marzo de 2018;13(1):67-73.
33. Singh JK, Wymore EM, Wagner BD, Thevarajah TS, Jung JL, Kinsella JP, et al. Relationship between severe bronchopulmonary dysplasia and severe retinopathy of prematurity in premature newborns. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS} [Internet].* 24 de mayo de 2019 [citado 15 de septiembre de 2019];0(0). Disponible en: [https://www.jaapos.org/article/S1091-8531\(19\)30123-5/abstract](https://www.jaapos.org/article/S1091-8531(19)30123-5/abstract)
34. Cvetkovic-Vega A, Maguiña JL, Soto A, Lama-Valdivia J, López LEC, Cvetkovic-Vega A, et al. Estudios transversales. *Rev Fac Med Humana.* enero de 2021;21(1):179-85.
35. Ministerio de salud. Norma técnica de Atención de salud integral neonatal. MINSa: Lima; 2015. Vol 01(106). Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/3281.pdf>
36. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* septiembre de 1991;119(3):417-23.
37. Dávila Aliaga C, Hinojosa Pérez R, Mendoza Ibáñez E, Gómez Galiano W, Espinoza Vivas Y, Torres Marcos E, et al. Prevención, diagnóstico

- y tratamiento de la sepsis neonatal: Guía de práctica clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. *An Fac Med.* septiembre de 2020;81(3):354-64.
38. Jain D, Bancalari E. New Developments in Respiratory Support for Preterm Infants. *Am J Perinatol.* julio de 2019;36(S 2):S13-7.
 39. Jaramillo-Jaramillo LI, Villegas-Alzate JD, Ruiz-Mejía C, Álvarez-Hernández LF, Martínez-Sánchez LM. Requerimiento de paquetes eritrocitarios en neonatos: una revisión cualitativa. *Acta Pediátrica México.* 8 de febrero de 2019;39(5):298-306.
 40. World Medical Association. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [fecha de acceso 08 de setiembre del 2019]. URL disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
 41. Colegio médico del Perú. Código de ética y deontología. Lima: Comision de alto nivel de asesoría técnica. [Internet]. [cited 2019 set 08]. Available from: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2020/01/CODIGO-DE-ETICA-Y-DEONTOLOG%C3%8DA.pdf>
 42. Congreso de la república. Ley General de Salud N° 26842. Concordancias: D.S. N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2013. [08 de setiembre del 2019].
 43. Siswanto JE, Ronoatmodjo S, Adisasmita A, Soemantri A, Sitorus RS, Sauer PJJ. Risk factors for the development and progression of retinopathy of prematurity in preterm infants in Indonesia. *J Neonatal-Perinat Med.* 1 de enero de 2020;13(2):253-60.
 44. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One* [Internet]. 18 de julio de 2019 [citado 16 de octubre de 2020];14(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6638955/>
 45. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 16 de octubre de 2020];102(12):1711-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287567/>
 46. Kim HR, Jung YH, Kim BI, Kim SY, Choi CW. Differences in Comorbidities and Clinical Burden of Severe Bronchopulmonary Dysplasia Based on Disease Severity. *Front Pediatr.* 2 de julio de 2021;9:664033.
 47. Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* diciembre de 2015;69(6):409-13.

48. Giannantonio C, Papacci P, Cota F, Vento G, Tesfagabir MG, Purcaro V, Lepore D, Molle F, Baldascino A, Romagnoli C. Analysis of risk factors for progression to treatment-requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: ¿is the exposure time relevant? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 May;25(5):471-7. doi: 10.3109/14767058.2011.587056. Epub 2012 Feb 3. PMID: 22280305.

VIII. ANEXOS

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Displasia broncopulmonar severa asociada a progresión de retinopatía en prematuros de bajo peso al nacer”

Variable dependiente:

1. Zona afectada:

Zona 1 Zona 2 Zona 3

2. Etapa de la afectación:

Etapa 1 Etapa 2 Etapa 3 Etapa 4 Etapa 5

3. Enfermedad plus:

SI NO

Diagnostico:

Retinopatía de la prematuridad que requiere tratamiento:

SI NO

Variable Independiente

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

1. Administración de O₂ suplementario:

>28 días <28 días

2. Tipo de administración de O₂ a las 36 semanas de edad postmestrua:

CAF CPAP SIMV VMI

Diagnostico

SIN BPD BPD leve BPD moderada BPD severa ()

Covariables

• Sexo: Mujer Hombre

• Edad gestacional: _____ semanas

• Puntuación APGAR al 1': _____

• Puntuación APGAR al 5': _____

• Sepsis neonatal: SI NO

• Peso al nacer: _____

• Transfusiones sanguíneas: SI NO

• Método de administración de O₂: