



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA • DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE FOSFATASA
ALCALINA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS MENORES DE
32 SEMANAS DE GESTACIÓN COMO DETERMINANTE DE
ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA NEONATAL EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:
DR. ROBERTO CARLOS ORDÓÑEZ TAPIA

TUTOR: DR. EDGAR REYNOSO ARGUETA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

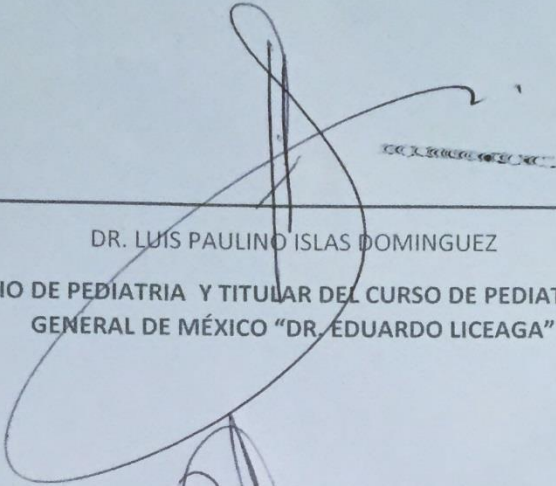


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

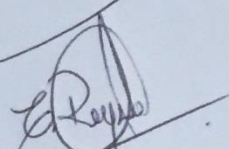
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



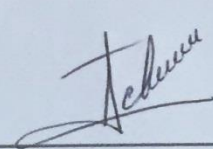
DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA Y TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"



DR. EDGAR REYNOSO ARGUETA

TUTOR DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"



DRA. MARÍA TERESA CAHAVARRÍA JIMÉNEZ

JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"

TITULO: “DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE FOSFATASA ALCALINA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN COMO DETERMINANTE DE ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA NEONATAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”.

Tutor:

Dr. Edgar Reynoso Argueta

Jefe de servicio de pediatría del Hospital General de México:

Dr. Luis Paulino Islas Domínguez

Jefe de enseñanza del servicio de pediatría del Hospital General de México:

Dra. María Teresa Chavarría Jiménez

AGRADECIMIENTOS

A MI PADRE: por haberme enseñado que no hay algo imposible para el que desea con el alma, por enseñarme el verdadero significado de la palabra amor, por todas esas mañanas en el auto, por cada desayuno de campeón que me preparaste, por siempre tener una buena cara ante cada problema, por cada abrazo que le diste a tu “cachorro”, por los caprichos casi imposibles que siempre me cumpliste, por esas últimas palabras de aliento, porque aún desde el paraíso donde debes estar, sé que siempre has estado y estarás conmigo, por todo eso y mucho más, gracias papá; porque esto apenas es el comienzo de lo que te prometí....

A MI MADRE: por ser mi más grande ejemplo y modelo a seguir, por ser más que mi madre, mi maestra y compañera en la vida; por enseñarme que no hay algo más valioso en el mundo que la palabra de una persona y que si las adversidades me hacen tropezar mi orgullo me debe siempre levantar, por demostrarme que un hombre de verdad cumple siempre sus compromisos, por las noches de desvelo en las que me “acompañabas” a estudiar, por tu tenacidad, por todos esos regaños, por las exigencias, porque a pesar de ser bajita, eres una gran mujer que ante todo pone el ejemplo, dejando en claro que no hay impedimento físico, social y mucho menos económico que nos impida lograr nuestros objetivos, por 26 años de aguante, gracias.

A MI HERMANO CARLOS: por enseñarme de una manera un poco ortodoxa, que nadie experimenta en cabeza ajena, por siempre tan noble, a pesar de tu cara de “pocos amigos”, porque como buen hermano mayor siempre has estado ahí para protegerme de los peligros, por todas la veces que ataste los cordones de mis zapatos para que no tropezara y aprendiera a caminar, por todo ello gracias, porque ahora no nos toca correr, sino volar!!!!

A EMILIANO: por ser mi paciente más importante, por la confianza que voluntariamente y sobre todo involuntariamente has depositado en mí, por darme siempre el abrazo más sincero, por ser mi trébol de buena suerte, y aunque aún eres muy pequeño, pronto leerás esta dedicatoria y sabrás que desde antes de que nacieras ya estaba cuidándote y siempre estaré ahí, para mi sobrinito consentido.

A MI BISABUELA NATI: porque aunque no tuve la dicha de conocerte, sé que fuiste la piedra angular de la vida que hoy gozo, por que tus sacrificios han dejado huella a través de las generaciones, porque aún conservo intacta esa máquina de escribir que fue la testigo de mis peores y mejores momentos durante mi carrera profesional y que sin duda ha visto más de uno cumplir sus sueños, gracias a ti.

A MI ABUELA SOLEDAD: porque aquellas primeras palabras que alguna vez comenzamos a escribir con recortes de periodito en su mesa de cocina se han convertido en las recetas de un médico que recuerda que hay que hay que “hay que hacer el bien, sin mirar a quien”

A KARINA ALVAREZ: por ser más que una compañera de la facultad, una gran amiga, una hermana, por ese humor agrio que sólo tú y yo podíamos entender, por las “sesiones” de estudio conjunto, por todas las noticias importantes que hemos recibido juntos, por el apoyo que me brindaste en los momentos más difíciles, por haberme enseñado a decir frases completas con un simple gesto o solamente mirarnos a los ojos, por simplemente estar en estos 9 años, gracias kary, te quiero mucho..... y agárrate, porque todavía nos falta la subespecialidad juntos eh!!

A SAMANTHA OSORIO Y SARAÍ NAVA: por su amistad incondicional, por ser mis hermanitas durante la residencia, por aquellos momentos de R1 en los que chocábamos entre nosotros, por las lágrimas que lloramos juntos, sobre todo las de alegría, por haberme acompañado y aguantado en esta loca aventura llamada residencia.

AL DR. EDGAR REYNOSO: por la confianza, por todas la enseñanzas, principalmente las de vida, por demostrarnos que siempre debemos equilibrar deberes y placeres para hacer el camino menos escabroso, por todo su apoyo para llevar a cabo este proyecto.

A MIS PACIENTES: por su nobleza, por prestar sus seres para facilitar mi aprendizaje, por su confianza ciega, por pagar siempre con una sonrisa invaluable, por ser verdaderos guerreros, en especial a Paola, Delfino y Verito, porque siempre los recordaré.

A MIS MAESTROS: por el tiempo brindado, por la paciencia, por los consejos, por los regaños, por haber compartid sus conocimientos y experiencia conmigo.

A MIS COMPAÑEROS: porque aunque no escogimos el compartir este tiempo y lugar, ha sido un placer vivirlo con ustedes, jamás los olvidaré.

A TODOS USTEDES GRACIAS, PERO SOBRETUDO.....

¡GRACIAS A DIOS!

INDICE

Presentación	2-5
Índice	6
Introducción	7
Marco teórico	8-15
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivos	17
Material y métodos	18
Hipótesis	19
Variables	20
Resultados y análisis	20
Gráficas	22-29
Discusión	29-30
Conclusiones	31
Glosario	32-33
Bibliografía	34-35

INTRODUCCIÓN

El aumento de la sobrevivencia de los recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento, gracias a los avances en las unidades de cuidados intensivos neonatales, ha hecho de diversas enfermedades un tema actual y la enfermedad metabólica ósea neonatal (EMON), también conocida como osteopenia de la prematuridad, raquitismo neonatal o raquitismo de la prematuridad, es una de estas enfermedades. Consiste en una mineralización ósea insuficiente de origen multifactorial que afecta principalmente a recién nacidos pretérmino (RNPT), en las primeras semanas posnatales condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente a la edad gestacional corregida y que por lo tanto se caracteriza por mostrar reducción en el contenido mineral óseo del recién nacido (1,2).

La prevalencia de la EMON ha mostrado un aumento constante en los últimos años, talvez como resultado del aumento de la supervivencia de los recién nacidos prematuros; por lo que se ha mostrado una relación inversamente proporcional con el peso al nacer y la edad gestacional, presentándose hasta en la tercera parte de los recién nacidos prematuros con menos un kilo al nacimiento, y aún más si son alimentados a seno materno de forma exclusiva (1).

Entre los factores predisponentes para desarrollar EMON, además de la lactancia materna exclusiva y la prematuridad propiamente, se pueden mencionar ingesta posnatal inadecuada de vitamina D, calcio y fosforo, utilización de nutrición parenteral total durante largos periodos, inmovilización prolongada, uso de diuréticos, y corticoesteroides.(1)

Se cuenta con un amplio espectro de métodos diagnósticos, sin embargo, ya que el diagnostico de osteopenia propiamente, se realiza mediante imagen radiológica, la cual indica ya alteración de la mineralización de manera tardía, en la actualidad el objetivo es el diagnóstico temprano a través de un método accesible y eficaz, con la finalidad de prevenir su aparición mediante un buen manejo del metabolismo de calcio y fosforo en el RNPT. (2)

Las manifestaciones de EMON pueden variar desde la enfermedad subclínica hasta la presencia de fracturas que constituyen el panorama más grave. (1)

Las complicaciones a corto plazo son principalmente fracturas de huesos largos y en el periodo perinatal, sin embargo, a largo plazo se han demostrado repercusiones en el peso, talla e índice de masa corporal. (1)

En nuestro estudio proponemos el uso de la determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina como indicador temprano de desarrollo de EMON, con lo que no sería necesario esperar niveles mayores a 700 UI para iniciar tratamiento, principalmente en aquellos pacientes con riesgo elevado.

MARCO TEÓRICO

Definición:

La enfermedad metabólica ósea neonatal (EMON) o antiguamente llamada osteopenia de la prematurez, comprende una serie de alteraciones bioquímicas y metabólicas, que incluyen aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, hormona paratiroidea y vitamina D. (1, 8,12)

La severidad de las alteraciones del calcio y el fósforo en la enfermedad metabólica ósea del prematuro, se relaciona directamente con el aumento de la fosfatasa alcalina, así como la disminución de los niveles séricos de fósforo, y en ocasiones de calcio. La presentación de la enfermedad metabólica ósea es cuantificada con base en el análisis de la densidad mineral ósea. (1, 2, 8)

Incidencia:

Actualmente la incidencia de la EMON se desconoce debido a los diferentes métodos de detección, la dificultad que en ocasiones se presenta para la interpretación de las pruebas, así como la aparente constante disminución de esta patología secundario a las mejoras en el tratamiento y manejo nutricional de los recién nacidos prematuros. (2, 12, 15)

Hasta el momento se ha demostrado que la incidencia y la gravedad de la EMON son inversamente proporcionales a la edad gestacional, el peso, la superficie corporal y la talla al nacimiento. (2, 6,7)

En los años 90 se estimaba que la EMON se presentaba en un 30% de los recién nacidos con peso menor de 1500 g y hasta el 50% de los recién nacidos con peso entre 600 y 1000 g sin tratamiento preventivo de esta enfermedad, incluso llegando a presentarse en el 73% de los casos en RNPT con peso menor a 800 g. (2,6)

Etiopatogenia:

La enfermedad metabólica ósea neonatal se produce como consecuencia de una menor disponibilidad del calcio y/o fosforo que condiciona una menor mineralización ósea, debida a diferentes condiciones de riesgo durante la etapa prenatal o el periodo posnatal, dentro de las cuales se conocen los siguientes. (12,13)

Factores de riesgo:

Prenatales:

- ✓ Nacimiento pre-termino: gracias a esta condición se expone al recién nacido a un escaso aporte de minerales, ya que durante el segundo y tercer trimestre de gestación (a partir de la semana 24) que es cuando se produce una alta tasa de crecimiento intrauterino, la demanda de calcio y fósforo fetal aumentan en un 20% aproximadamente, dichos requerimientos, son abastecidos gracias a la aumentada resorción intestinal materna de Ca y P, por lo que la necesidad de estos minerales después de nacer es mayor en el RNPT (Ca 120-150 mg/kg/día, P 60-120 mg/kg/día), sin embargo, debido a la interrupción de la gestación de manera anticipada, el producto experimenta una privación súbita de dichos nutrientes, lo que a su vez ocasiona aumento del nivel posnatal de los niveles de hormona paratiroidea (HPT) durante las primeras 48 horas de la vida extrauterina, hasta que los niveles de Ca y P se estabilizan. (1)(2)
- ✓ Los bebés prematuros también se ven limitados de patrones de fuerza mecánica, como los movimientos fetales, como las “patadas” contra la pared uterina, las cuales tienen un papel fundamental en estimulación del crecimiento de la cortical ósea; como resultado hay una disminución del crecimiento de la misma, condicionando así una reducción en la resistencia ósea.(1,10,12)
- ✓ Hipovitaminosis D materna: debido a que la vitamina D se transfiere a través de la placenta principalmente como 25-hidroxivitamina D previo a la conversión en el riñón fetal a la forma activa 1-25-dihidroxivitamina D. (1,2,7)
- ✓ Patologías placentarias: preeclampsia, corioamnionitis, e infecciones de la placenta, que alteran el transporte de nutrientes (Ca, P, Vitamina D, etc).(1,2,11)

Posnatales:

- ✓ Alimentación a seno materno exclusivo: la leche materna, a pesar de ser primordial para la salud del recién nacido pretermino, es pobre en calcio, fósforo y vitamina D, lo que la hace insuficiente para suplir las necesidades de crecimiento posterior al nacimiento condicionándolo a un escaso aporte.(2,4,6,7)

- ✓ Nutrición parenteral total a largo plazo: Por la solubilidad limitada de minerales en la nutrición parenteral total, el uso de nutrición parenteral por periodos iguales o mayores a 4 semanas se relaciona con la aparición de EMON.(2,12,13)
- ✓ Patologías del periodo perinatal: displasia broncopulmonar, patología cerebral, trastornos neuromusculares que condiciones inmovilización prolongada, acidosis, enterocolitis necrotizante así como colestasis y nefropatías perdedoras de fósforo.(2,4)
- ✓ Uso de medicamentos: fármacos como la cafeína, metilxantinas, diuréticos de asa, uso prolongado de esteroides, ocasionen pérdida aumentada de calcio y fosforo, otros como la difenilhidantoína o fenobarbital incrementan el metabolismo de la 25 hidroxivitamina D. (6,11)
- ✓ Déficit de vitamina D: se saben que los niveles adecuados de vitamina D facilitan la absorción intestinal de calcio y que sus requerimientos diarios mínimos en los RNPT son de 400 UI al día. (6,12)

TABLA 1. Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabólica ósea neonatal (EMON)

Factores de riesgo para enfermedad metabólica ósea del recién nacido	
Prematuridad (<27 SDG), peso al nacer < 1000 g, sexo masculino	
Alimentación	
	Alimentación enteral tardía
NPT prolongada (>4-5 semanas), contaminación de aluminio de NPT	
	Leche materna no fortificada
	Mala tolerancia de fórmulas o leche materna fortificada con minerales
	Medicamentos: uso de corticoides prolongados, diuréticos de asa, metilxantinas
	Displasia broncopulmonar severa bajo tratamiento con diuréticos de asa y restricción hídrica.
	Historia de enterocolitis necrotizante
	Falta de estimulación mecánica
	Sedación y parálisis
	Afectados de espina bífida , artrogriposis, osteogénesis imperfecta, síndrome de Bartter, enfermedad de Werdnig, Hoffman, síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Prader Willi (5)
	Déficit de vitamina D
	Leche materna exclusiva

Déficit materno: raquitismo congénito (infrecuente), hipocalcemia (mas frecuente)
Trastornos renales (osteodistofia)
Fármacos que aumentan el metabolismo de vitamina D (fenitoína y fenobarbital)

Mala absorción de vitamina D y calcio.

Síndrome de intestino corto
Síndrome colestasico

(1, 2,6,10)

Diagnóstico:

Como mencionamos previamente, el reconocimiento de la EMON, suele ser complicado, por lo que dependerá principalmente del tamizaje de un conjunto de criterios clínicos, hallazgos radiológicos, y marcadores bioquímicos que traducen indirectamente mediciones de la densidad mineral ósea. Además los recién nacidos que ingresan en las unidades de cuidados intensivos neonatales tienen un mayor riesgo de fracturas óseas debido a varias razones, una de las principales la prematuridad, bajo peso al nacer, desnutrición, y relacionado con el uso de medicamentos. (1, 4,11)

Diagnóstico Clínico:

En este rubro el diagnóstico es resultado de las lesiones óseas tardías en el recién nacido, por lo que en la actualidad, gracias a los métodos de diagnóstico auxiliares, no tiene presentación clínica aparente y suele ser detectado entre las 3 y 12 semanas de vida.

Diagnóstico Paraclínico:

- ✓ Radiológicas: se manifiestan como desmineralización ósea, reacciones del periostio, raquitismo, y fracturas patológicas; tienen el inconveniente de ser signos de aparición muy tardía por que no suelen ser evidentes hasta que la densidad mineral ósea disminuye hasta el 40%. (1,12)
- Densitometría con rayos X de doble energía (DEXA, por sus siglas en inglés): es el método de diagnóstico actualmente más utilizado para evaluar la densidad mineral ósea, y se considera en patrón de oro, útil en recién nacidos a término y pretérmino, sin embargo, no se cuentan con parámetros de referencia específicos para la etapa neonatal, lo que podría reducir su sensibilidad, así mismo su disponibilidad puede verse limitada en algunos centros hospitalarios por su alto costo, las

dimensiones de los equipos utilizados y el tiempo de exposición del paciente necesario para llevar a cabo el estudio.(3,7,12)

- Ultrasonido cuantitativo: método de imagen que se basa en la medición de la disminución de la velocidad del ultrasonido de banda ancha, este generalmente se realiza en la tibia y constituye una modalidad útil por su bajo costo, al no ser invasivo y la posibilidad incluso de contar con equipos portátiles, además cuenta con valores de referencia para recién nacidos a término y pretérmino. En combinación con mediciones periódicas de fosfatasa alcalina y fosforo sérico han mostrado valor predictivo positivo para desarrollar EMON. (1,3,12)

✓ Biomarcadores Urinarios:

- Los niveles de Ca urinario y de excreción de P pueden ser útiles como biomarcadores de la mineralización ósea posterior al nacimiento, se ha demostrado un fuerte asociación entre niveles de Ca urinario mayores a 1.2 mmol/L y de P mayor a 0.4 mmol/L con la mineralización ósea, así mismo, el porcentaje de reabsorción tubular renal de fosforo y las relaciones de Ca y P con la creatinina sérica también pueden ser utilizados para estimar la presencia de EMON, sin embargo, tienen el inconveniente de presentar una estrecha relación con el consumo en la dieta de estos nutrientes, por lo que no se cuenta con intervalos de referencia confiables para estos marcadores, además de que pueden ser fácilmente alterados con el uso de furosemide o teofilina en los recién nacidos prematuros. (1,12)

✓ Marcadores bioquímicos séricos:

- Calcio sérico: poco recomendable, por su baja especificidad, dado que se puede mantener dentro de niveles normales a expensas de las reservas óseas, o verse alterado por condiciones o relacionadas como la hipofosfatemia.(11,12)
- Fosforo sérico: altamente específico por su gran relación con la densidad mineral ósea, sin embargo, no es lo suficientemente sensible para identificar a los pacientes con osteopenia.(11,12)
- Fosfatasa alcalina (FA): es el método de laboratorio clínico más aceptado como marcador de enfermedad metabólica ósea debido a que se encuentra en la superficie de los osteoblastos, la FA es un marcador de recambio óseo muy específico, niveles elevados de esta son indicativos de mayor actividad ósea y se asocian directamente

con osteopenia cuando registra niveles iguales o mayores a 750 UI/L, presentándose incluso en una etapa asintomática para el paciente.(1,8)

- Se ha demostrado que cuando existe una asociación entre niveles de fosfatasa alcalina superiores a 900 UI/L con un nivel sérico de fósforo menor a 1.8 mmol/L se puede realizar el diagnóstico de EMON con un 100% de sensibilidad y 70% de especificidad. (1,2,8)
- Osteocalcina sérica (OS): proteína no colágena de la matriz ósea, que también es útil como marcador de actividad osteoblástica; ésta es sintetizada por los osteoblastos y sus niveles en suero se aumentan como consecuencia de del aumento en el recambio óseo, sin embargo, tiene la desventaja de no ser un marcador útil en los primeros 4 meses de edad por no existir un correlación entre los niveles séricos de OS y de la densidad mineral ósea en este periodo de edad. (1)

Prevención de la enfermedad metabólica ósea neonatal:

Tomando en cuenta los requerimientos adecuados para el RNPT y los factores implicados en la etiología de la EMON, su prevención se basa principalmente en mantener aportes suficiente de calcio y fosforo necesarios para el crecimiento del esqueleto del recién nacido prematuro, lo cual constituye un reto debido a las altas necesidades del prematuro, así como a la baja disponibilidad de fosforo en la leche materna, ya que el fosforo afecta la tasa de retención de calcio. (1,2)

-Nutrición enteral: La fortificación de la leche materna con fosforo ha demostrado aumentar los niveles habituales de absorción del calcio de 35mg/kg por día hasta 60 mg/kg por día, valores que también se pueden alcanzar con el uso de fórmulas lácteas especiales para prematuro, tratando de aportar Ca y P en relación 2/1, en caso de no contar con fortificadores de leche materna se ha demostrado efectividad remplazando la mitad del volumen necesario de leche materna por leche para prematuro. (1,7)

La alimentación con fórmulas para recién nacido a término o leche materna no fortificada puede causar osteopenia en 30-50% de los recién nacidos pretermino con peso muy bajo al nacimiento, e inversamente el uso de leches para prematuro promueve la mineralización más rápida y precoz. (2,11,12)

Se debe continuar con alimentación suplementada en todo recién nacido pretermino hasta alcanzar un peso entre 2000 a 2200 g. (2)

-El uso de vitamina D: como suplemento aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, aunque la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición (ESPGAN) recomienda dosis de entre 800 a 1600 UI/día y la Sociedad Americana de Pediatría (AAP) recomienda el uso de solo 200 UI/día, se ha demostrado que en caso de RNPT menores de 1500 g es suficiente con aporte de entre 200-400 UI, aumentado el aporte cuando se superen los 1500 g hasta dosis máximas de 400 UI/día, ya que dosis más altas pueden causar hipervitaminosis D, que implica un riesgo de hipercalcemia con complicaciones posteriores. (1, 2,6)

-Nutrición parenteral: Se recomienda el uso de nutriciones parenterales totales por periodos cortos de tiempo, ya que estas proporcionan un aporte de calcio entre 1.45 a 1.9 mmol/kg y de fósforo ente 1.23 a 1.74 mmol/kg con lo que se alcanza un tasa de retención de Ca y P de entre 88 a 94%, y que equivale a al 60-70% de la tasa esperada en útero.

No solo los aportes de calcio y fósforo en sí mismos son una limitante para la nutrición parenteral total, sino que la relación de ambos minerales se ve afectada por la escasa solubilidad de estos en la nutrición parenteral, alejándose así de los relación optima de Ca/P en una solución intravenosa que es de 1.3:1 y 1.7:1.54. (1)

-Suplementos de calcio y fósforo: se deben administrar suplementos minerales si la dieta no es adecuada, el cual como se ha mencionado, es preferible realizarlo a través de leche materna fortificada o leche especial para prematuro, en caso de que exista pobre respuesta al uso de fórmulas especiales, se debe añadir a la dieta minerales elementales, Ca elemental de 40-80 mg/kg/día y P elemental (como P sódico o potásico) de 20-45 mg/kg/día. (3,6,7)

-Ejercicios pasivos diarios: Debido al efecto de las fuerzas mecánicas sobre el desarrollo del esqueleto (de los cuales se vio privado generalmente el recién nacido prematuro), se recomiendan ejercicios diarios tales como la compresión y movimientos suaves de las extremidades, en los recién nacidos con riesgo para desarrollar EMON durante 5 a 10 minutos lo cual favorece el crecimiento y mineralización ósea. (1,2,7)

-Revisión de medicamentos: evaluar la necesidad estricta de uso de fármacos relacionados con la aparición de la EMON y si es preciso suspenderlos.

TABLA 2. *Aporte de calcio, fósforo y vitamina D, en diferentes preparados nutricionales por cada 100 ml*

	LM de transición RNPT (6-10 días)	LM madura RNPT (30 días)	LM fortificada	Formula elemental	Formula de prematuros
Ca (mg)	24.8-39.2	23.6-34	90-140	38-58	90-116
P (mg)	10.9-19.5	11.2-16.1	45-70	21-39	47-77
Vitamina D (UI)	4	4	100-240	40-60	50-148

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

A pesar de la mejora en la práctica clínica, la constante generación de conocimiento acerca de factores predisponentes y prácticas para la prevención, la enfermedad metabólica ósea neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad en el recién nacido prematuro; Situación que en muchas ocasiones se ve afectada por la falta de disponibilidad de algunos métodos de diagnóstico en los centros hospitalarios ya sea por el alto costo, la necesidad de instalaciones especiales o la dificultad para interpretar los resultados, lo que continúa retrasando en la mayoría de los casos el diagnóstico así como el inicio del tratamiento de manera oportuna.

JUSTIFICACIÓN:

La enfermedad metabólica ósea neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad en los recién nacidos prematuros, a pesar de los avances en los conocimientos médicos alrededor de esta enfermedad, en la práctica diaria aún no se lleva a cabo el diagnóstico y tratamiento oportuno condicionando así la presencia de algunas complicaciones, sobre todo a largo plazo como son el retraso en el crecimiento lineal o incluso la presencia de osteoporosis en el adulto con antecedente de nacimiento pretérmino.

Durante las últimas décadas se han realizado numerosos esfuerzos en la búsqueda de nuevos conocimientos acerca de los factores que condicionan riesgo a los recién nacidos, principalmente aquellos con nacimiento previo a las 32 semanas de gestación o con peso muy bajo para el nacimiento de presentar enfermedad metabólica ósea neonatal, así como búsqueda de nuevos métodos diagnósticos cada vez más accesibles y eficientes, sin embargo, el objetivo no se ha logrado, talvez porque aún no existe un consenso en la forma de definir a la enfermedad metabólica ósea, así como la falta de recursos económicos, materiales y humanos en nuestro medio. Otra limitante comúnmente observada en nuestro entorno es la falta de un proceso clínico de tamizaje estandarizado que nos permita realizar un diagnóstico de certeza y oportuno ante un paciente con probabilidad de desarrollar la enfermedad.

La gran mayoría de los pediatras encargados de la atención de los recién nacidos en centros hospitalarios de segundo nivel, al encontrarse ante el panorama del recién nacido con prematurez y peso muy bajo al nacimiento, no incluyen la búsqueda de marcadores serológicos y radiológicos de la enfermedad metabólica neonatal, llegando a retrasar el diagnóstico y tratamiento incluso hasta el momento de la presencia de alteraciones óseas graves como las fracturas.

Es necesario establecer el uso de recursos diagnósticos útiles en nuestro medio, que sean de fácil acceso e interpretación por el pediatra, para así poder cumplir con el objetivo de la identificación temprana y prevención, no solo de la enfermedad propiamente dicha sino de las complicaciones a largo plazo.

En este estudio utilizaremos la determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina como determinante de enfermedad metabólica ósea neonatal en los recién nacidos prematuros del Hospital General de México, dando pauta al uso rutinario de esta como tamizaje en la detección oportuna de la enfermedad y así poder iniciar el tratamiento de manera oportuna.

OBJETIVOS

- General

Hacer la determinación de los niveles séricos fosfatasa alcalina al nacimiento y 15 días después en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación al nacimiento y conocer los valores en la población del Hospital General de México, como indicador de enfermedad metabólica ósea.

- Específicos

1. Realizar la búsqueda de niveles séricos de fosfatasa alcalina en población de riesgo del Hospital General de México (menores de 32 semanas de gestación)
2. Observar el comportamiento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina con respecto del nacimiento y su relación con la edad gestacional de los pacientes al nacimiento y corregida.
3. Establecer los niveles de fosfatasa alcalina sérica que serán indicador de enfermedad metabólica ósea neonatal en el Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó de forma prospectiva y experimental con 16 bebés prematuros que nacieron por debajo de la edad gestacional de 32 semanas de acuerdo a la escala de Ballard y/o con un peso al nacer por debajo de 1500 g entre marzo de 2016 y junio de 2016, y que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, a los cuales se realizó determinación de fosfatasa Alcalina al nacimiento así como a los 15 y 30 días de vida extrauterina.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad gestacional menor de 32 semanas al nacimiento
- Peso al nacer menor a 1500 g
- Que haya requerido ingreso a la unidad de neonatología del hospital General de México.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Edad gestacional mayor de 32 semanas al nacimiento
- Peso al nacer mayor de 1500 g
- Que no haya ingresado a la unidad de neonatología del hospital General de México.
- Fallecimiento previo a los 30 días de vida extrauterina

RECURSOS DISPONIBLES:

Humanos:

- Residentes de pediatría y neonatología
- Laboratorista clínico

- Pacientes recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación de la unidad de neonatología del Hospital General de México.

Materiales:

- Guantes estériles
- Agujas hipodérmicas para toma de muestra
- Tubos microtainer color ámbar para recolección de muestras
- Expedientes clínicos de los pacientes captados

HIPÓTESIS

H1 Hipótesis General: Observaremos aumento de los niveles de fosfatasa alcalina a los 15 y 30 días de vida extrauterina con respecto del nacimiento, en los recién nacidos pretermino menores de 32 semanas de gestación.

H2 Hipótesis de trabajo: Determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina en los pacientes recién nacidos prematuros menores a 32 semanas de gestación al nacimiento así como a los 15 y 30 días de vida extrauterina y su comparación.

HO Hipótesis nula: No observaremos aumento de los niveles de fosfatasa alcalina a los 15 y 30 días de vida extrauterina con respecto del nacimiento, en los recién nacidos pretermino menores de 32 semanas de gestación.

VARIABLES

Cuantitativas:

- Edad gestacional al nacimiento
- Niveles séricos de fosfatasa alcalina al nacimiento, 15 y 30 días de vida extrauterina.
- Peso al nacimiento

Cualitativas:

- Sexo
- Vía de nacimiento
- Edad materna
- Gestación

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Durante los meses de marzo, abril mayo y junio de 2016 en el Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga” se registraron 1200 nacimientos, de los cuales 1029, fueron productos a término, 32 fueron productos óbitados, 139 prematuros (menores a 37 SDG).

De los 139 nacimientos prematuros, 57 ameritaron ingreso a la unidad de neonatología, 120 fueron mayores a 32 semanas de gestación y 19 tuvieron una edad menor o igual a 32 SDG.

De los 19 recién nacidos prematuros con una edad gestacional igual o menor a 32 SDG, 3 se obtuvieron por vía vaginal y 16 por vía abdominal y se registraron 3 defunciones (18.75% de las defunciones totales durante el periodo en UCIN) los cuales fueron excluidos del estudio.

En este proyecto se estudiaron un total de 16 pacientes nacidos con una edad igual o menor a las 32 SDG, en el periodo de marzo a junio de 2016 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, lo cuales ingresaron a la unidad de neonatología y se les tomo muestras de sangre mediante punción con agujas hipodérmicas para

la determinación de niveles séricos de fosfatasa alcalina al nacimiento, y posteriormente a los 15 y 30 días, con los siguientes resultados.

Tablas y graficas de los resultados:

TABLA 3. Niveles séricos de fosfatasa alcalina al nacimiento (FA 0), a los 15 días (FA 1) y a los 30 días (FA 2) de vida respectivamente.

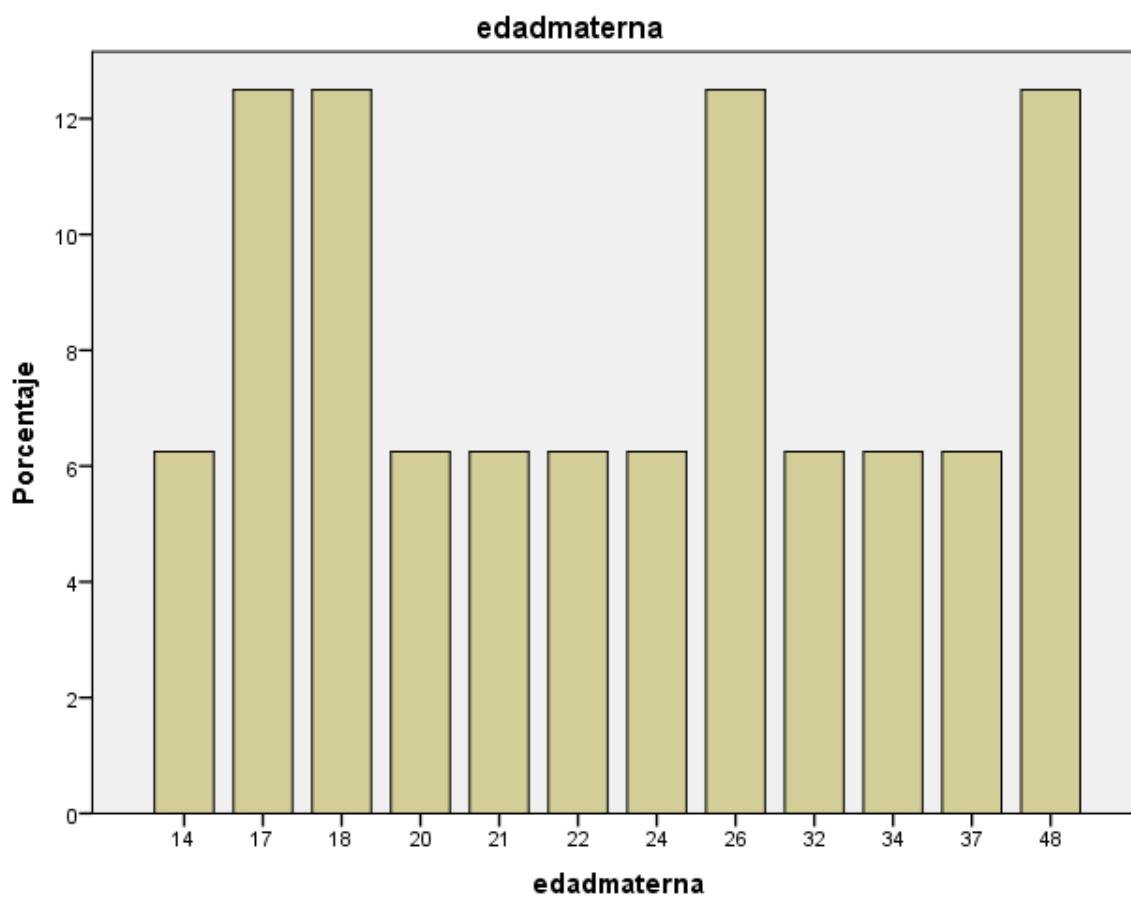
NACIMIENTOS DE PREMATUROS (<32 SEMANAS DE GESTACIÓN) EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA" DE MARZO A JUNIO DE 2016											
No.	E. M.	Gesta	SDG	APGAR	Sexo	P.N.	T N	FA (0) U/L	FA (1) U/L	FA (2) U/L	
1	22	5	30	6/8	M	1260	ABDOMINAL	473	434	633	
2	17	2	31.4	3/7	M	1350	ABDOMINAL	227	202	300	
3	20	4	31.4	7/9	F	1330	VAGINAL	478	527	670	
4	24	2	31.3	1/4/8	F	950	ABDOMINAL	183	196	390	
5	48	2	31	3/3/7	M	950	ABDOMINAL	340	340	340	
6	48	2	31	4/7	M	950	ABDOMINAL	199	397	399	
7	21	1	27	4/7	M	920	ABDOMINAL	240	259	576	
8	14	1	32	7/8	F	1450	ABDOMINAL	238	500	630	
9	32	2	26	4/6	M	680	ABDOMINAL	185	141	250	
10	17	1	31.1	8/9	M	1500	ABDOMINAL	118	136	647	
11	18	2	32	8/8	F	1470	ABDOMINAL	180	150	540	
12	18	2	32	7/8	F	1450	ABDOMINAL	130	172	470	
13	37	2	30.2	4/6/7	F	1400	ABDOMINAL	320	460	560	
14	26	3	31.6	6/8	M	1420	ABDOMINAL	569	621	661	
15	26	3	32.6	7/7	M	1400	ABDOMINAL	490	679	900	
16	34	3	30	7/8	M	790	ABDOMINAL	352	612	640	

*E.M.: Edad materna, SDG: semanas de gestación al nacimiento, P.N.: peso al nacimiento, TN: tipo de nacimiento, FA (0): Fosfatasa alcalina al nacimiento, FA (1) nivel sérico de fosfatasa alcalina a los 15 días de vida, FA (2) nivel sérico de fosfatasa alcalina a los 30 días de vida extrauterina.

a) Edad materna:

Estadísticos		edadmaterna			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
N	Válido	16			
	Perdidos	0			
Media		26.38			
Mediana		23.00			
Moda		17 ^a			
Desviación estándar		10.651			
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.					

edadmaterna					
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válido	14	1	6.3	6.3	6.3
	17	2	12.5	12.5	18.8
	18	2	12.5	12.5	31.3
	20	1	6.3	6.3	37.5
	21	1	6.3	6.3	43.8
	22	1	6.3	6.3	50.0
	24	1	6.3	6.3	56.3
	26	2	12.5	12.5	68.8
	32	1	6.3	6.3	75.0
	34	1	6.3	6.3	81.3
	37	1	6.3	6.3	87.5
	48	2	12.5	12.5	100.0
Total	16	100.0	100.0		



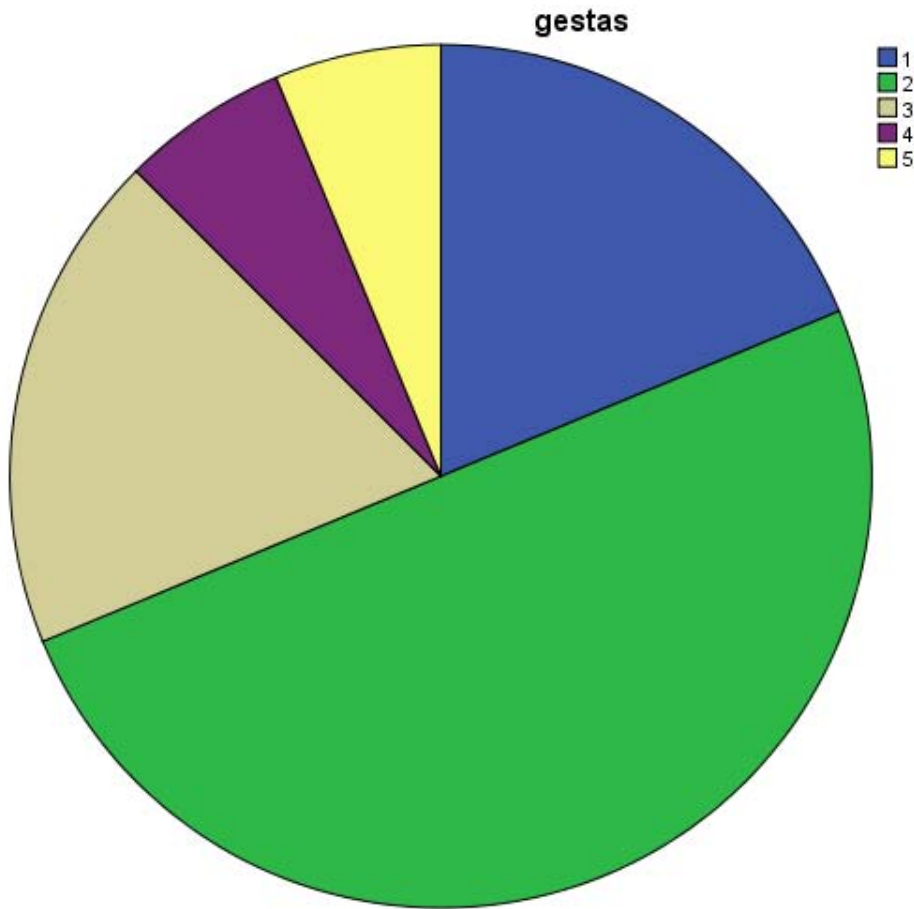
b) Gestación:

Estadísticos

gestas		
N	Válido	16
	Perdidos	0
Media		2.31
Mediana		2.00
Moda		2

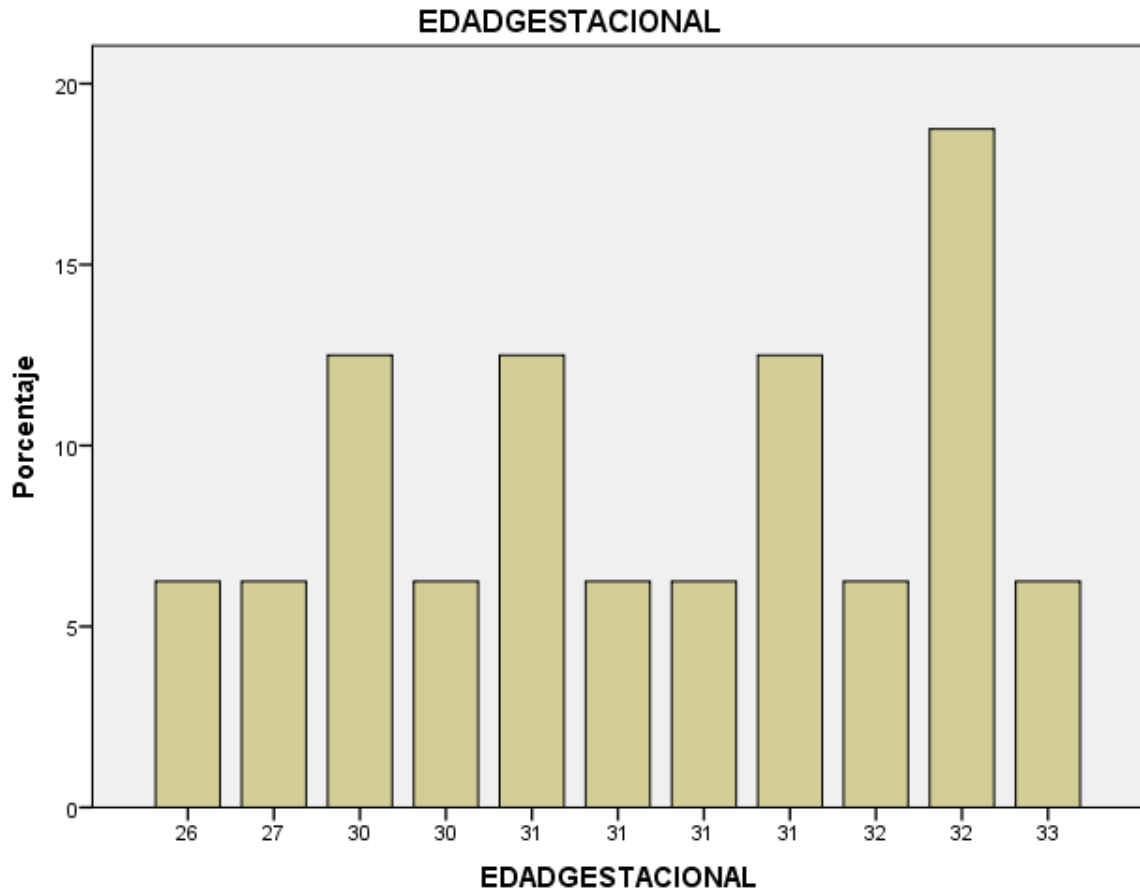
gestas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	3	18.8	18.8	18.8
	2	8	50.0	50.0	68.8
	3	3	18.8	18.8	87.5
	4	1	6.3	6.3	93.8
	5	1	6.3	6.3	100.0
Total		16	100.0	100.0	



c) Edad Gestacional al nacimiento:

Estadísticos			EDADGESTACIONAL					
EDADGESTACIONAL			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado		
N	Válido	16	Válido	26	1	6.3	6.3	6.3
	Perdidos	0		27	1	6.3	6.3	12.5
Media		30.66		30	2	12.5	12.5	25.0
Mediana		31.20		30	1	6.3	6.3	31.3
Moda		32		31	2	12.5	12.5	43.8
				31	1	6.3	6.3	50.0
				31	1	6.3	6.3	56.3
				31	2	12.5	12.5	68.8
				32	1	6.3	6.3	75.0
				32	3	18.8	18.8	93.8
				33	1	6.3	6.3	100.0
				Total	16	100.0	100.0	



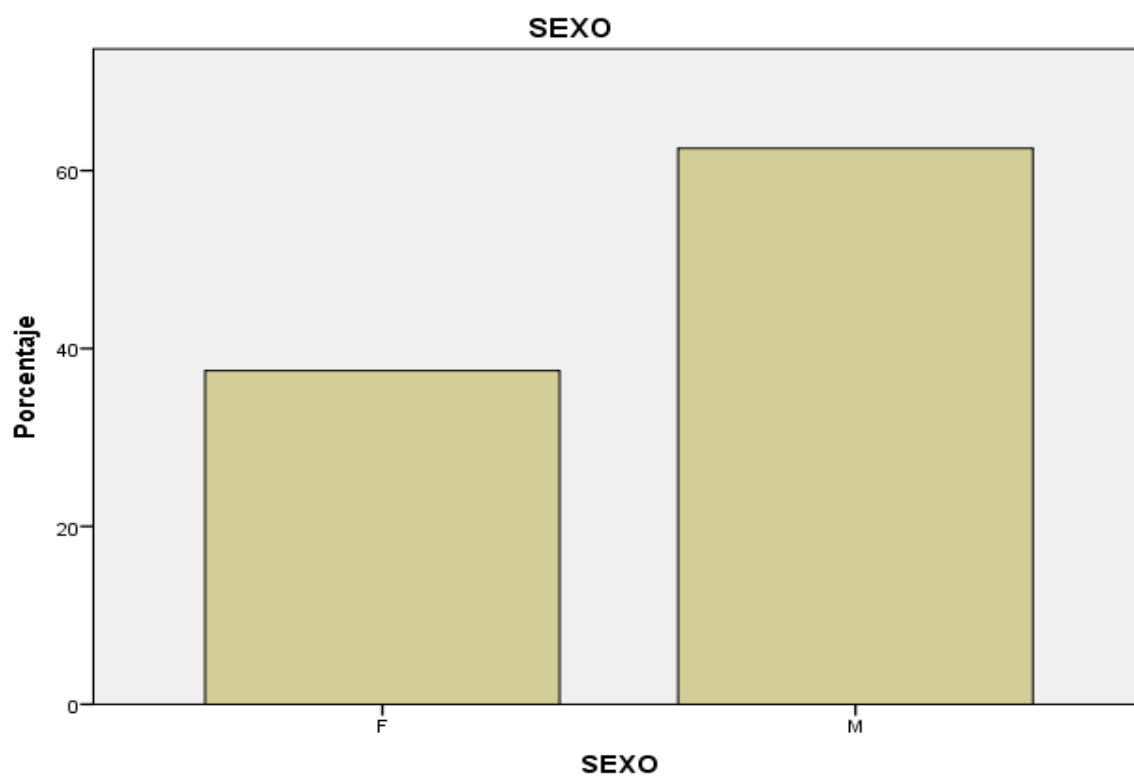
d) Sexo de los pacientes:

Estadísticos

SEXO		
N	Válido	16
	Perdidos	0

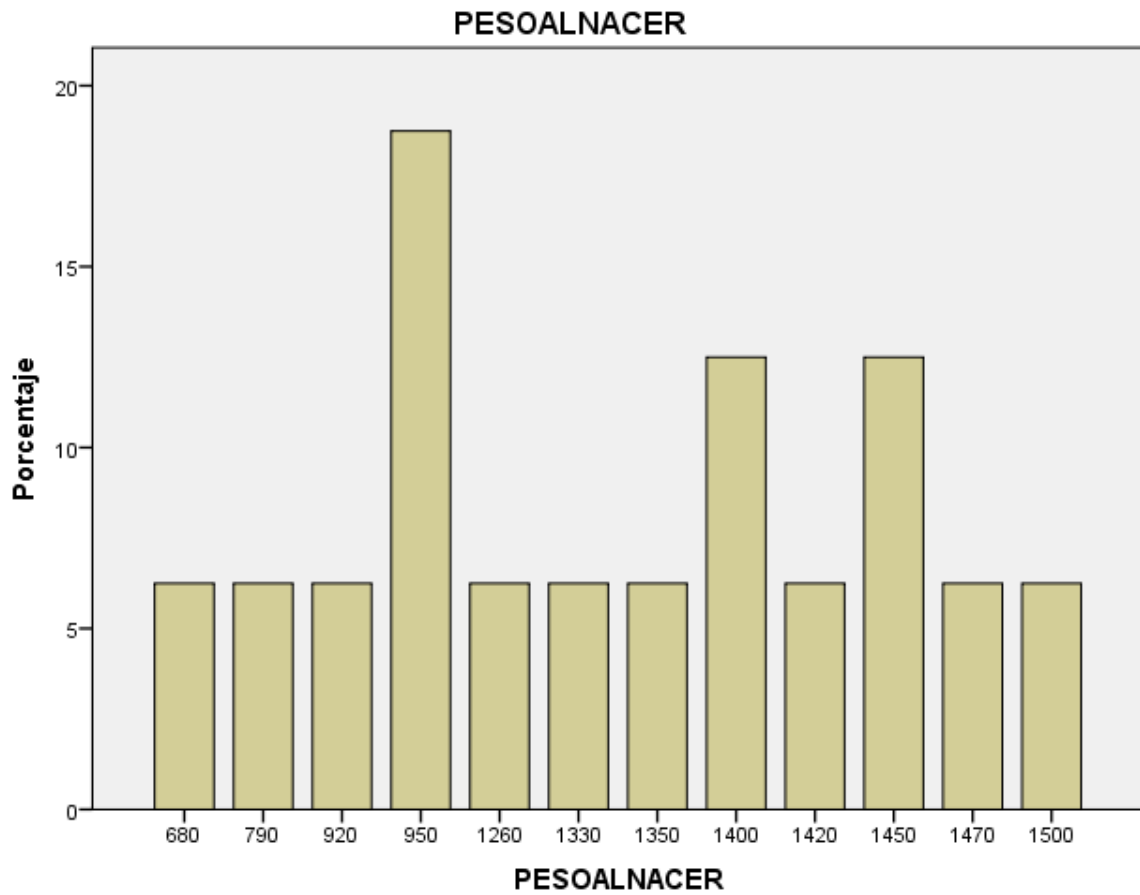
SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	F	6	37.5	37.5	37.5
	M	10	62.5	62.5	100.0
	Total	16	100.0	100.0	



e) **Peso al nacimiento:**

Estadísticos			PESOALNACER				
PESOALNACER			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
N	Válido	16	Válido	680	1	6.3	6.3
	Perdidos	0		790	1	6.3	12.5
Media		1204.38		920	1	6.3	18.8
Mediana		1340.00		950	3	18.8	37.5
Moda		950		1260	1	6.3	43.8
				1330	1	6.3	50.0
				1350	1	6.3	56.3
				1400	2	12.5	68.8
				1420	1	6.3	75.0
				1450	2	12.5	87.5
				1470	1	6.3	93.8
				1500	1	6.3	100.0
				Total	16	100.0	100.0



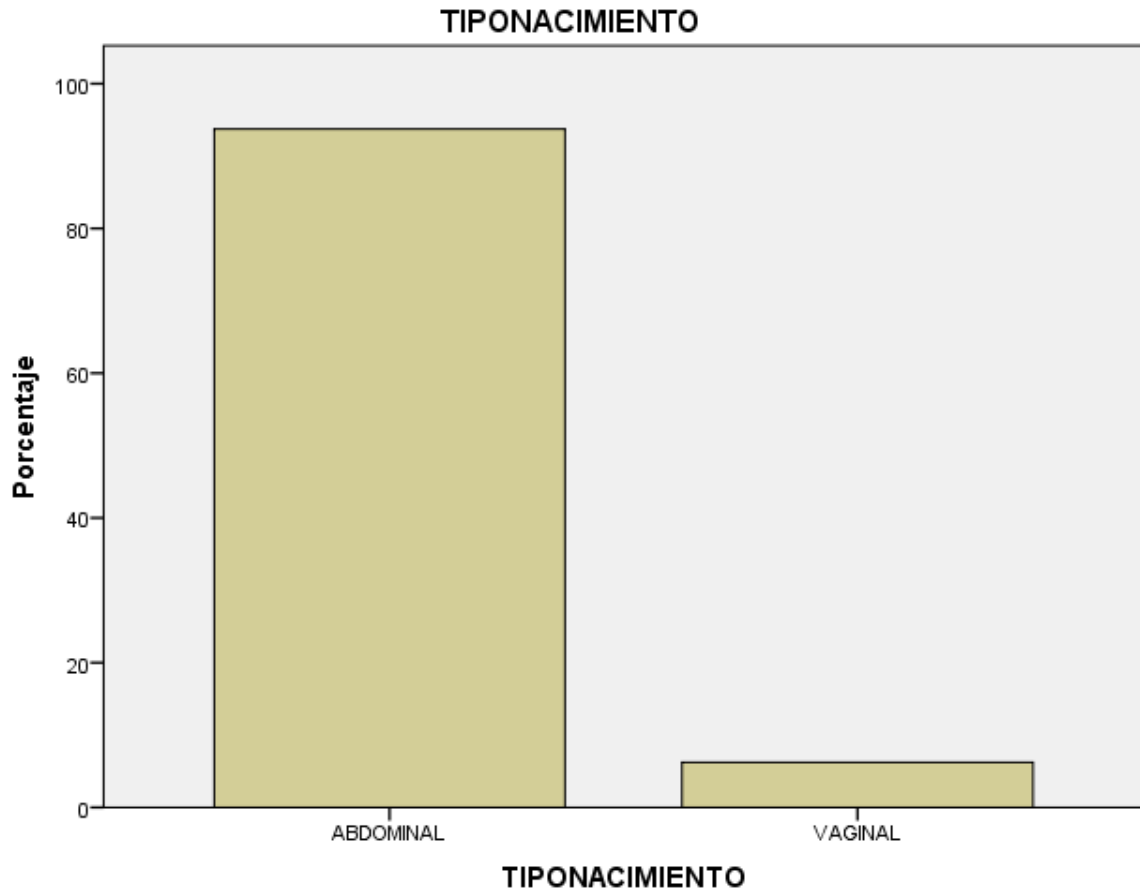
f) Tipo de nacimiento:

Estadísticos

TIPONACIMIENTO		
N	Válido	16
	Perdidos	0

TIPONACIMIENTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ABDOMINAL	15	93.8	93.8	93.8
	VAGINAL	1	6.3	6.3	100.0
	Total	16	100.0	100.0	

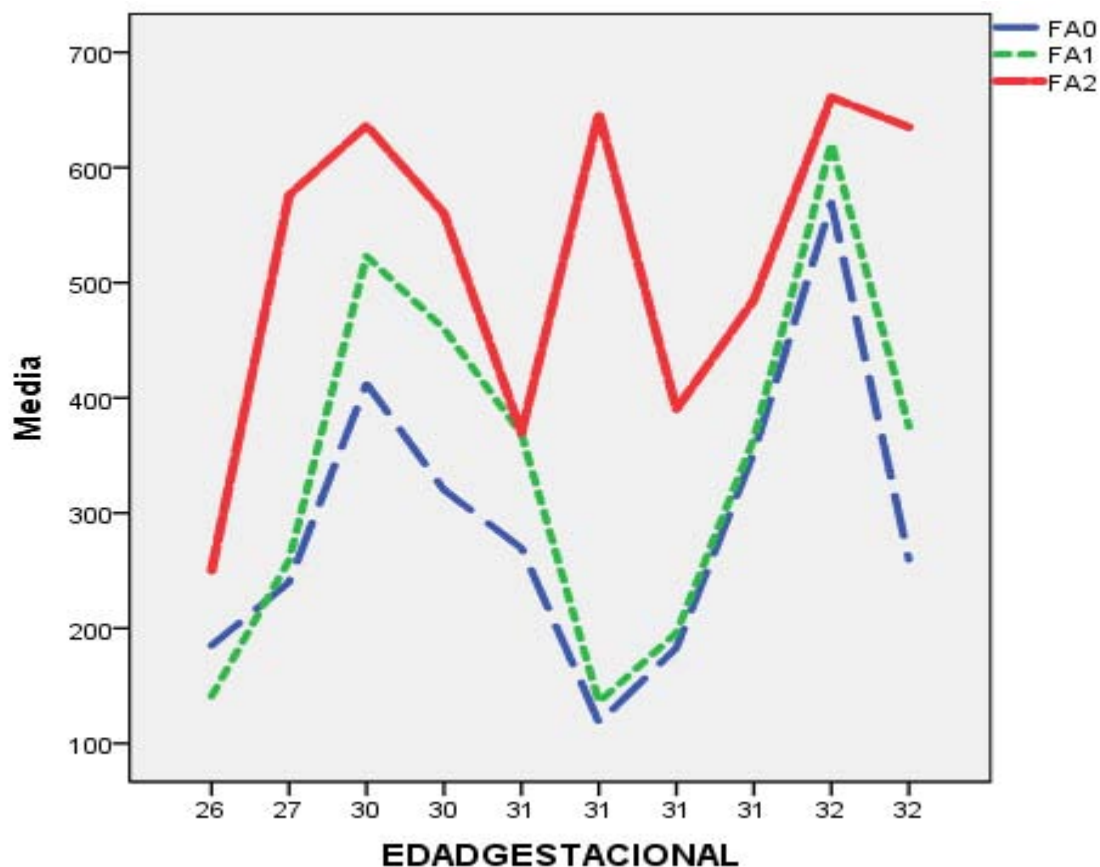


- g) Tendencia de los valores séricos de fosfatasa alcalina, con respecto de los días de vida extrauterino.

Estadísticos

		FA0	FA1	FA2
N	Válido	16	16	16
	Perdidos	0	0	0
Media		295.13	364.13	537.88
Mediana		239.00	368.50	568.00
Moda		118 ^a	136 ^a	250 ^a
Desviación estándar		141.589	189.295	169.301
Rango		451	543	650
Mínimo		118	136	250
Máximo		569	679	900

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.



Análisis de resultados:

Con lo anteriormente mostrado en las tablas y gráficas podemos reportar los siguientes resultados:

- Edad materna: se reporta como promedio de los casos estudiados una edad materna de 26 años, observándose hasta en 50% en las madres con edad menor de 20 años de edad, esto probablemente relacionado con la presentación de partos prematuro en este grupo etario.
- Gestación: en nuestro análisis encontramos que el 50% de los casos correspondían a las segundas gestas, seguidos en 12.5% de las gestas 1 y 3, lo que nos muestra que principalmente en las primeras gestaciones, se presenta nacimientos prematuros, con una clara disminución después de la tercera gestación.
- Edad gestacional: en nuestro estudio, el promedio de edad gestacional fue de 30 semanas de gestación, encontrando hasta el 45% de los casos en la edad gestacional que se encuentra entre las semanas 31 y 32 de gestación.

- Sexo: 62% de nuestros casos fueron representados por el sexo masculino y en comparación solo el 38 de los pacientes fueron de sexo femenino.
- Peso: en este rubro se pudieron observar dos grandes picos de presentación de predominando los pacientes menos de 1 kg de peso, así como alrededor de los 1400 gr.
- Tipo de nacimiento: 93% de nuestros casos fueron obtenidos vía vaginal, lo que guarda gran relación, con los nacimientos pretermino.
- Comportamiento de los niveles de fosfatasa alcalina: de los resultados obtenidos es fácilmente evidenciable la tendencia en aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina ya que al nacimiento se obtuvo una media de 295 en comparación con medias de 365 y 637 a los 15 y 30 días de vida extrauterina respectivamente, alcanzando cifras máximas a los 30 días de vida de 900 U/L, (valores que claramente indicarían inicio de tratamiento), aun antes de las 6 semanas de vida, así mismo se observa una clara relación con la edad gestacional de 30 SDG, ya que son quienes observan mayor progresión de los niveles de fosfatasa alcalina.

DISCUSIÓN

Entre los principales problemas de los recién nacidos pretermino que se mantienen con vida en las unidades de cuidados intensivos neonatales esta la enfermedad metabólica ósea neonatal; en la etiología de esta patología se encuentran implicados aportes insuficientes de calcio y fosforo durante el periodo prenatal y principalmente durante el periodo posnatal inmediato, así como los fármacos utilizados de manera más común en este grupo etario (esteroides, diuréticos, etc), el retraso en el inicio de la alimentación enteral e inadecuados aportes a través de la alimentación enteral así como la inmovilización por largos periodos, los cuales constituyen principales factores de riesgo, que a pesar de su plena identificación en la génesis de este trastorno, aún no pueden ser erradicados de manera total.

El diagnostico continua siendo complicado, ya que no todos los métodos de diagnóstico, tales como la densitometría con rayos X de doble energía están disponibles en todos los centros hospitalarios, viéndose limitados principalmente por los costos, la disponibilidad y la logística necesaria para realizar estas pruebas y las radiografías convencionales no son una evaluación útil porque la densidad mineral ósea debe disminuir entre 20 y 30 % para ser detectada por este método.

El pediatra que se enfrenta al panorama que muestra el recién nacido pretermino extremo y con peso muy bajo al nacimiento, debe estar plenamente identificado con los principales factores de riesgo, para desarrollar EMON, y saber utilizar los recursos disponibles en su centro hospitalario para complementar el diagnóstico, el cuál debe realizarse de manera oportuna.

Como hemos mencionado algunos de los métodos paraclínicos de diagnóstico más conocidos, son de difícil acceso en nuestro medio, no solamente por los costos o las necesidades de infraestructura, sino por la dificultad para realizar una interpretación adecuada de los resultados y su correlación con otros métodos de radiología y clínicos.

La determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina ha demostrado gran utilidad en el diagnóstico de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido, gracias a que se encuentra disponible en la mayoría de los centros hospitalarios en nuestro medio, por su bajo costo y la alta sensibilidad y especificidad cuando se asocia con mediciones de calcio y fósforo séricos, tomando en cuenta que nos referimos población en riesgo.

En nuestro estudio, buscamos demostrar en la población del Hospital General de México, la utilidad de la determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina como indicador de desarrollo de enfermedad metabólica ósea neonatal, y confirmar lo descrito previamente en la literatura al respecto y pudimos confirmar que efectivamente hay elevación constante de la fosfatasa alcalina en nuestra población en riesgo (recién nacidos menores de 32 semanas de gestación), observado además un aumento exponencial desde el primer mes de vida posnatal.

Por lo anterior podríamos proponer, iniciar el tratamiento de manera precóz, sin esperar niveles de fosfatasa alcalina previamente descritos en la literatura, ya que si tomamos en cuenta el comportamiento observado en el primer mes de vida en nuestro estudio, se podría inferir un aumento a las 6 semanas de vida, en todos nuestros pacientes que requeriría inicio de tratamiento.

Así, en resumen podríamos decir, que nuestra experiencia, deberíamos iniciar el tratamiento en población de riesgo durante el primer mes de vida extrauterina y con valores menores a 750 UI, con lo que lograríamos la premisa máxima de prevenir el desarrollo propiamente dicho de la enfermedad metabólica ósea neonatal, aun no contamos con los conocimientos necesarios en nuestra experiencia para establecer nuevos niveles de fosfatasa alcalina para el inicio del tratamiento, probablemente como continuidad de nuestro estudio.

CONCLUSIONES

- ✓ La prevención y el diagnóstico temprano de la EMON son clave para el manejo exitoso de esta condición por lo que, para detectarla en las primeras fases asintomáticas se deben realizar control rutinario de P sérico y de la fosfatasa alcalina a los 2-4 semanas en pacientes con factores de riesgo y así mismo realizar controles quincenalmente.
- ✓ El tratamiento puede iniciarse en las primeras 2-4 semanas la población en riesgo, y continuar con la monitorización, con la finalidad de observar disminución en el progreso habitual de los niveles de fosfatasa alcalina.
- ✓ Los suplementos orales de calcio y fosforo principalmente deben iniciarse tan pronto como sea posible.
- ✓ El diagnostico basado en biomarcadores urinarios así como radiológicos aún se ven limitados por su disponibilidad en algunos centros hospitalarios por lo que no resulta conveniente retrasar el tratamiento hasta contar con ellos.
- ✓ Aun no se cuentan con experiencia suficiente para establecer nuevos puntos de corte o criterios de inicio de tratamiento con base en determinación de fosfatasa alcalina, el cual se podría establecer en trabajos como continuidad de este.

GLOSARIO

- **Tasa de supervivencia:** Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que todavía están vivas durante un determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad como el cáncer. A menudo, la tasa de tasa de supervivencia se indica como una tasa de supervivencia a 5 años, que es el porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que están vivas cinco años después de su diagnóstico o comienzo del tratamiento. También se llama tasa de supervivencia general.
- **Recién nacido:** es un bebé que tiene 27 días o menos desde su nacimiento, bien sea por parto o por cesárea. La definición de este período es importante porque representa una etapa muy corta de la vida; sin embargo, en ella suceden cambios muy rápidos que pueden derivar en consecuencias importantes para el resto de la vida del recién nacido. El término se ajusta a nacidos pretérmino, a término o posttérmino.
- **Recién nacido pretermino:** es todo aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación, siendo la gestación una variable fisiológica fijada en 280 días, más menos 15 días.
- **Edad gestacional corregida:** se entiende por edad gestacional corregida, la que tendría un bebé si hubiera nacido a término, es decir a las 40 semanas de gestación.
- **Prevalencia:** es la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un periodo determinado, por tanto se pueden distinguir dos tipos de prevalencia: puntal y de periodo.
- **Factor de riesgo:** es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.
- **Nutrición parenteral total:** también conocida como NPT o la hiperalimentación proporciona alimentación a personas que no puede comer o no puedan utilizar de manera segura su sistema gastrointestinal.
- **Inmovilización:** procedimiento o técnica que limita el desplazamiento de un hueso o de una articulación lesionada mediante la utilización de una ortesis (férulas, yeso, vendas, etc)
- **Fractura**

- **Índice de masa corporal:** es una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo , la cual fue ideada por el estadístico Adolphe Quetelet, por lo que también es conocida como índice de Quetelet
- **Incidencia:** se refiere el número de casos nuevos de una enfermedad dada que aparece en un periodo de tiempo previamente determinado.
- **Preclampsia:** aparición de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 del embarazo, suele acompañarse de edemas, sin embargo, no es necesaria la presencia de estos para ser diagnosticada.
- **Corioamnioitis:** inflamación aguda de las membranas placentarias (amnios y corion) de origen infeccioso que se acompaña del contenido amniótico, esto es, feto, cordón y líquido amniótico.
- **Displasia:** hace referencia a una anomalía en el aspecto de las células, debido a alteraciones en el proceso de maduración de las mismas. Lesión celular caracterizada por una modificación irreversible del ADN, que causa una alteración de la morfología y de la función celular, la cual puede terminar en provocar una neoplasia.
- **Tamizaje:** uso de una prueba sencilla en una población saludable para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología pero que aún no presentan síntomas.
- **Prevención:** conjunto de actos y medidas, que se ponen en marcha para reducir la aparición de los riesgos ligados a enfermedades o a ciertos comportamientos nocivos para la salud.
- **Fortificación de alimentos:** Adición de uno o más nutrientes a un alimento a fin de mejorar su calidad para las personas que lo consumen, en general con el objeto de reducir o controlar una carencia de nutrientes.
- **Suplementación:** aporte de determinados nutrientes o mezclas de nutrientes al margen de los alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ur. Rehman Moghis, Narchi Hassib, **Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions**, Word J Methodol, 2015 5 (3): 115-121.
2. Chaves Caro N., Elorza Fernández M, **Prevención de la osteopenia del prematuro**, An Pediatr Contin 2014 12(6) 336-339.
3. Beslini Acar D., Kavuncuoglu S., et al, **Assessment of the place of tubular reabsorption of phosphorus in the diagnosis of osteopenia of prematurity**, Turk Ped Ars 2015; 50: 45-50.
4. Machado A, Rocha G, et al, **fraturas óssas em uma unidades de cuidados intensivos neonatais**, Acta Med Port 2015 Mar-Apr; 28(2) 204-208.
5. Rover M, Viera C, et Al, **Risk factors associated with growth failure in the follow-up of very low birth weight newborns**, JPED 345, 2015 , 345-352.
6. Alizadteh P, Sajjadian N, **Prophylactic effect of low dose vitamin D in osteopenia of prematurity: a clinical trial study**, Acta médica iranica Vol 52, No 9 (2014) 671-674.
7. Torabi Z., Nouraddin M, **The effect of calcium and phosphorus suplemntation on metabolic bone disorders in premture infants**, J Pak Med Assoc, 2014; 64:635-639.
8. Figueras-Aloy J, Alvarez Dominguez E., et al, **Metabolic Bone Disease and Bone Mineral Density In Very Preterm Infants**, JPEDS, 2014, 164:499-504.
9. S.E. Rustico et al, **Metabolic bone disease of prematurity**, journal of clinical traslational endocrinology (2014); 85-91.
10. S.E. Rustico et al, **Calcitrol treatment in metabolic bone disease of prematurity with elevated parathyroid hormone: a preliminar study**, journal of clinical traslational endocrinology (2014); 14-20.

11. J Tinnion R, Embleton N., **How to use...alkaline phosphatase in neonatology**, arch Dis Educ Pract Ed 2012; 97: 157-163.
12. Visser F., Sprij A., **The validity of biochemical markers in metabolic disease in preterm infants: a systematic review**, Acta Paediatrica 2012; 101: 562-568.
13. Lucas-Herald A et al , **Prevalence and characteristics of ribs fractures in expreterm infants**, Pediatrics, Vol 130, Num 6, 1116.
14. Marquadt M, et al, **Copper Deficiency Presenting as Metabolic Bone Disease In Extremely Low Birth Weight**, Short-Gut Infants, Pediatrics, 2012;130,695.
15. Wood C, et al, **Bone Mineral Density and Osteoporosis After Preterm Birth: The role of Early Life Factors and Nutrition**, International Journal of Endocrinology,2013; 956-1003.