



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA / DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA

TÍTULO:

FACTORES DE RIESGO Y FACTORES BIOQUIMICOS
ASOCIADOS A ENFERMEDAD METABOLICA ÓSEA
EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS EN EL
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRON” 2021-2022

ALUMNO:
DRA. MARIA DEL CARMEN VELAZQUEZ VIDAL

DIRECTOR (ES):
DRA. GUILLERMINA CHABLÉ CUPIL
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA



Villahermosa, Tabasco. Julio de 2023



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

**TÍTULO:
FACTORES DE RIESGO Y FACTORES BIOQUÍMICOS
ASOCIADOS A ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA
EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS EN EL
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN” 2021-2022**

**ALUMNO:
DRA. MARIA DEL CARMEN VELAZQUEZ VIDAL**

**DIRECTOR (ES):
DRA. GUILLERMINA CHABLÉ CUPIL
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: MARIA DEL CARMEN VELÁZQUEZ VIDAL

FECHA: JULIO DE 2023

Villahermosa, Tabasco. Julio de 2023

INDICE

I	RESUMEN	6
II	ANTECEDENTES	9
III	MARCO TEÓRICO	10
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
V	JUSTIFICACIÓN	19
VI	OBJETIVOS	20
	a. Objetivo general	20
	b. Objetivos específicos	20
VII	HIPOTESIS	20
VIII	METODOLOGÍA	21
	a. Diseño del estudio	21
	b. Unidad de observación	21
	c. Universo de trabajo	21
	d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo	21
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables	27
	f. Estrategia de trabajo clínico	27
	g. Criterios de inclusión	28
	h. Criterios de exclusión	28
	i. Criterios de eliminación	28
	j. Métodos de recolección y base de datos	28
	k. Análisis estadístico	29
	l. Consideraciones éticas	29
IX	RESULTADOS	30
X	DISCUSION	34
XI	CONCLUSIONES	35
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
XIII	ORGANIZACIÓN	38
XIV	EXTENSIÓN	39
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	39

AGRADECIMIENTOS

A CHARITO, MI MAMÁ: *Por siempre darnos lo mejor de sí misma y porque nunca nos ha faltado su fuerza y su amor incondicional, gracias por tus abrazos y tus palabras de aliento.*

A ORLANDO, MI PAPÁ: *Por siempre creer en nosotros, por hacernos reír y por su paciencia inagotable, gracias por tus canciones y por tu sonrisa afable.*

A MARIANA Y ORLANDO, MIS HERMANOS: *Por ser mis mejores amigos, mis compañeros de vida y porque nunca nos han faltado las risas, gracias por siempre estar conmigo.*

A FERNANDO, MI NOVIO: *Por toda la paz que trajo, por su gran corazón y por llenar mi vida de felicidad, gracias por tomar mi mano y nunca soltarla y por todo el amor.*

A LOS NIÑOS: *Por resiliencia y por su bondad, hacen que valgan la pena todos los esfuerzos.*

I.RESUMEN

INTRODUCCION

La enfermedad ósea metabólica del recién nacido prematuro, anteriormente conocida como osteopenia del prematuro se caracteriza por la disminución del contenido mineral óseo y la mineralización, el paciente prematuro se ve afectado debido a que el 80% del volumen óseo se obtiene en el tercer trimestre de gestación por lo tanto al ser privado de este periodo se ve condicionado a diversas complicaciones como alteración en los procesos de crecimiento y desarrollo postnatal, raquitismo, incremento del esfuerzo respiratorio debido a la inestabilidad de la caja torácica y fracturas patológicas, entre otros. El nacimiento prematuro en muchas ocasiones condiciona al paciente a ser ingresado en unidades de cuidados intensivos neonatales y pueden desarrollar diversas patologías cuyo tratamiento puede afectar la mineralización ósea de manera postnatal, debido a la falta de consensos acerca de protocolos diagnóstico para esta patología y al no representar complicaciones de manera aguda un este padecimiento se encuentra infradiagnosticado e infraregistrado impidiendo así el tratamiento oportuno y la elaboración de una estadística acerca de su frecuencia. El siguiente proyecto tiene la intención de asociar los factores de riesgo conocidos con marcadores bioquímicos, en este caso se considera la elevación de la fosfatasa alcalina > 3 UI/L como indicadores de una alteración en la homeostasis ósea y la mineralización para establecer el diagnóstico de enfermedad metabólica ósea.

OBJETIVO: Conocer los factores de riesgo y marcadores bioquímicos asociados a enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro en el hospital de alta especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de Marzo de 2021 a Mayo 2023.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio un estudio observacional, observacional,

descriptivo, transversal y retrospectivo, recolectando datos de los expedientes de los recién nacidos prematuros que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales en el hospital de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” entre enero del 2021 hasta mayo del 2022.

RESULTADOS: Se incluyeron 50 expedientes de pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro, dentro de las características de la muestra estudiada, se pudo encontrar que el 59.2% son del sexo masculino y 40.8% del femenino con una media de edad gestacional de 35 semanas de gestación con edad gestacional mínima 31 semanas y máxima 37 semanas y un peso de ingreso de pacientes recién nacidos pretermino con factores de riesgo para enfermedad metabólica ósea para enfermedad metabólica ósea de enero 2021 a mayo de 2022. En lo que se refiere a los factores de riesgo conocidos para la patología estudiada el total de nuestra población tenía antecedente de uso de nutrición parenteral 28.6%, uso de diurético de asa 28.6% y ventilación mecánica un 44.9%, siendo este último el más frecuente de ellos. Respecto a los motivos de ingreso la asfixia perinatal, el síndrome de dificultad respiratoria tipo I y la taquipnea transitoria del recién nacido fueron los diagnósticos de ingresos principales constituyendo el 67.3% de todos los ingresos, de los diferentes factores de riesgo que se mencionan en la literatura se identificaron diez los cuales son semanas de gestación, estancia hospitalaria prolongada, días de ayuno, uso de nutrición parenteral, uso de diurético de asa, uso de esteroide, uso de metilxantinas, necesidad de ventilación mecánica, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante, las cuales se analizaron a través de la técnica de regresión logística relacionándolas con el incremento de la fosfatasa alcalina mayor de 500 UI/L encontrando significancia estadística en las semanas de gestación menor a 34 (p 0.029), estancia hospitalaria mayor a 8 días (p 0.006), ayuno mayor de 72 horas (p 0.008), uso de

nutrición parenteral ($p < 0.005$) y ventilación mecánica ($p 0.028$) lo cual las convierte de factores asociados a factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabólica ósea.

CONCLUSIONES: En este estudio se encontró que los factores asociados más frecuentes en nuestra población son el ayuno prolongado por más de 72 horas, la edad gestacional menor a 34 semanas, la estancia hospitalaria mayor de 8 días, el uso de furosemida, nutrición parenteral y la ventilación mecánica invasiva, todos ellos presentan una significancia estadística < 0.05 por lo cual se consideran factores de riesgo y al estar presentes hasta en un 44.9% de los pacientes se considera importa iniciar un tamizaje en paciente con alto riesgo de desarrollarla.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad metabólica ósea del prematuro, recién nacido prematuro, fosfatasa alcalina, nutrición parenteral, furosemida, corticoesteroides.

II. ANTECEDENTES:

A principios de 1960 se utiliza por primera vez el término de neonatología y se hizo una distinción importante entre recién nacidos prematuros (menores de 37 semanas) y los recién nacidos de término que eran pequeños debido a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Anteriormente, cualquier bebé cuyo peso al nacer fuera 2500 g se consideró prematuro. ¹

Anualmente se reportan un total de 15 millones de recién nacidos prematuros en el mundo, es decir, suponen el 11% de los nacimientos diarios en el mundo, a través de los años se han desarrollado tratamientos y tecnología los cuales han mejorado el pronóstico y la expectativa de vida de estos pacientes. Alrededor de año 1960 de todos los nacimientos de recién nacidos prematuros solo sobrevivían poco menos del 50%, este dato se populariza entre los investigadores de la época debido a que el día 7 de agosto de 1963, nace el hijo del presidente de los estados unidos de américa John F. Kennedy y Jacqueline Bouvier, su nombre fue Patrick Kennedy Bouvier ² y se obtuvo por cesárea de urgencias a las 34 semanas con un peso de 1860 gramos, vivió solo 39 horas y falleció a las 04:04 horas del día 9 de agosto, a pesar de haber recibido todos los manejos terapéuticos disponibles en la época, esta noticia se difundió rápidamente a nivel mundial y obligo a replantear los paradigmas científicos, los protocolos y las modalidades de tratamientos disponibles, acelerando los pasos de la investigación para aplicarse en prematuros, la noticia de la muerte de Patrick, tuvo como consecuencia el generar medios económicos, públicos y privados, para la investigación, y de inmediato se observaron los resultados, se desarrollaron equipo de radiografía portátil, gasómetros, nuevos métodos de oxigenación como el CPAP, el uso de medidas terapéuticas preventivas como esteroides prenatales, actualmente nacen prematuros de menor edad

gestacional y de menor peso, disminuyendo la mortalidad de estos hasta menos el 10%, sin embargo, el aumento de la tasa de sobrevivencia no conduce a nuevos retos por las morbilidades que se desarrollan a largo plazo, entre ellas la enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) la cual es difícil de cuantificar debido a diferencias en la terminología y los criterios diagnósticos, por lo cual no se cuentan con estadísticas claras acerca de su incidencia, en la década de los ochenta, se estimaba que ocurría en el 55% de los prematuros nacidos con extremado bajo peso (menos de 1.000 g) y en el 23% de los recién nacidos con muy bajo peso (menos de 1.500 g), los avances en el campos de la neonatología, específicamente, el manejo nutricional del prematuro han moldeado la epidemiología del metabolismo óseo neonatal en las últimas dos décadas. La disminución del uso prolongado de nutrición parenteral, la fortificación temprana de la nutrición enteral, así como la suplementación de vitamina D a contribuido a mejorar el pronóstico de la mineralización ósea tanto en prematuros como en recién nacidos de término, sin embargo, la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro prevalece, especialmente en los recién nacidos de bajo peso o muy bajo peso, siendo inversamente proporcional a la edad gestacional. ³

III. MARCO TEORICO

La definición de la enfermedad metabólica ósea en el recién nacido prematuro

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) es una condición en la que hay una afectación en la mineralización ósea, principalmente en recién nacidos que nacen antes de término. Esto resulta en una menor densidad mineral ósea en comparación con niños de tamaño y edad gestacional similares. También es conocida como raquitismo u osteopenia del prematuro, aunque actualmente se considera que la denominación más adecuada es EMOP,

La enfermedad ósea metabólica del prematuro es una enfermedad frecuente, se presenta en el 20% al 30% de recién nacidos prematuros <1500 g de peso al nacer y en 50% a 60% de recién nacidos prematuros con peso al nacer <1000 g. La prevalencia es 40% en prematuros amamantados, frente al 16% de los alimentados con fórmula específica para prematuros y suplementado con calcio y fósforo. Se caracteriza por una reducción del tejido osteoide y del componente mineral óseo y por alteraciones bioquímicas del metabolismo fosforo-calcio, que puede ser propiciada por varios factores nutricionales y biomecánicos como el déficit de nutrientes, la inmovilización y la nutrición parenteral prolongadas y el empleo de medicaciones antagónicas con el metabolismo óseo. El periodo de mayor mineralización ósea en la etapa fetal se presenta en el tercer trimestre de la gestación, donde ocurre un incremento exponencial en el crecimiento, las demandas para este rápido crecimiento se satisfacen con tasas aproximadas de acreción mineral intrauterina de 120 miligramos por kilogramo por día de calcio y 60 miligramos por kilogramo por día de fosforo, al ser privados de este, los prematuro no logran realizar este proceso, aunada a esta problemática, tras el nacimiento hay una disminución en el aporte y la absorción de minerales, perpetuándose una mineralización deficiente en los procesos de neoformación y remodelación ósea, en cuanto a la presentación clínica, esta se caracteriza por huesos desmineralizados y se desarrolla durante las primeras semanas postnatales, aunque los signos tales como displasia epifisiaria o deformidades óseas, los cuales son propios de raquitismo, tienden a observarse hasta las 6 semanas de vida, en los prematuros, debido a su situación clínica más grave, se agregan muchos más factores que afectan la mineralización, los más claramente identificados son las dietas bajas en contenido mineral, la leche materna sin suplementos. En esta circunstancia aumenta el calcio urinario, lo que sugiere un déficit de fosforo mayor que la deficiencia de calcio, excesiva restricción de líquidos, que puede conducir a una ingesta baja de minerales, el uso de nutrición

parenteral prolongada, el uso prolongado de corticoesteroides, el tratamiento con furosemida que provoca pérdidas renales de calcio, lo cuales promueven la metabopatía ósea, en estos pacientes es muy frecuente el aumento rápido de los valores de fosfatasa alcalina, que es un indicador de la actividad osteoclástica, los signos clínicos incluyen insuficiencia respiratoria o la imposibilidad de retirar la ventilación mecánica, hipotonía, dolor al manejar al paciente con fracturas patológicas, disminución del crecimiento longitudinal con conservación del crecimiento craneal, abombamiento frontal, aumento de la fontanela anterior, diástasis de suturas craneales, craneotabes, lo que significa aplanamiento posterior de cráneo, rosario raquítrico o tumefacción de las uniones condrocostales, surcos de Harrison, que se definen como muescas en la inserción diafragmática, engrosamiento de las muñecas y los tobillos ⁴

Metabolismo del calcio y el fosfato fetal

El esqueleto endocondral comienza a formarse en el embrión, pero no es hasta el tercer trimestre que se forma y mineraliza el hueso sustancial. Los riñones, intestinos y esqueleto (a través del recambio óseo) no son fuentes dominantes de suministro mineral para el feto, como lo son para niños y adultos. En cambio, la placenta satisface las necesidades minerales del feto mediante el transporte activo de calcio, fósforo y magnesio desde la circulación materna. El calcio y el fósforo se mantienen en un punto más alto en el feto que en la madre embarazada, especialmente en el tercer trimestre, para satisfacer las demandas de la mineralización ósea fetal. Al final del embarazo, las concentraciones séricas de calcio y fósforo en el feto se mantienen por encima de las concentraciones maternas por aproximadamente 1.2 a 2.0 mg/dL de transporte de magnesio. La concentración de calcio en el feto parece ser en gran medida independiente de la concentración materna de calcio. En modelos animales, a pesar de la hipocalcemia materna inducida por una dieta restringida en calcio, deficiencia de vitamina D o un modelo de eliminación del receptor de vitamina D, se

informó que los fetos tenían normocalcemia (0.30 a 0.50 mmol/L) y 1.5 mg/dL (0.5 mmol/L), respectivamente.

Regulación de la homeostasis del calcio por la PTH

La PTH es una proteína de 84 aminoácidos producida por las células principales de las glándulas paratiroides en respuesta a la hipocalcemia. Estimula la resorción ósea, aumenta la absorción tubular renal y promueve la síntesis de calcitriol (1,25(OH)₂D activa) en los riñones, lo que a su vez estimula la absorción de calcio en el intestino. Se produce un bucle de retroalimentación negativa con el aumento de las concentraciones de calcio ionizado y calcitriol que regulan la liberación de PTH. Las glándulas paratiroides están activas en el feto humano y producen PTH a partir de aproximadamente 10 a 12 semanas de gestación. Las concentraciones maternas de PTH están suprimidas durante el embarazo en comparación con las del adulto no embarazado y las concentraciones de PTH fetal parecen estar fuertemente suprimidas. Esto se debe al alto calcio ionizado fetal, que actúa a través del CaSR para suprimir la PTH. A pesar de esta supresión, la liberación de PTH fetal puede ser estimulada por hipocalcemia materna aguda o crónica (por ejemplo, por hipoparatiroidismo). La placenta es impermeable a la PTH, PTHrP y calcitonina, pero el 25-hidroxivitamina D y el 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) son transportados a través de la placenta. Se desconoce si la placenta humana produce PTH. La PTHrP tiene actividad similar a la PTH y desempeña un papel importante en el desarrollo y el metabolismo óseo fetal, así como en la homeostasis del calcio fetal. Se expresa en el útero, placenta, amnios, cordón umbilical, glándulas paratiroides fetales y seno lactante. En el feto humano, el efecto de la PTH en el transporte de calcio placentario es incierto; sin embargo, la PTHrP es producida por muchos tejidos, incluidos la placenta y las paratiroides, y actúa sobre los receptores de PTH. El eje paratiroideo-placentario fetal promueve la transferencia materno-fetal del mineral óseo y la

acumulación del mineral óseo fetal. Es probable que la PTH fetal y presumiblemente la PTHrP actúen en el riñón fetal para estimular la 1α -hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D (25OHD) y que la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) participe en la modulación del transporte de calcio placentario. La 1,25(OH)₂D o la 24,25(OH)₂D también desempeñan un papel en el crecimiento del cartílago fetal y la acumulación del mineral óseo. Por lo tanto, la PTHrP y en menor medida la PTH en el feto de oveja parecen aumentar el transporte de calcio materno-fetal a través de la placenta y proporcionar así una alta tasa de acumulación de mineral óseo en la segunda mitad del embarazo.

1,25-Dihidroxivitamina D

Durante el embarazo, la 25OHD materna atraviesa la placenta, por lo que las concentraciones fetales de 25OHD alcanzan entre el 75% y el 100% de la concentración materna al término del embarazo. Sin embargo, las concentraciones fetales de 1,25(OH)₂D son más bajas que las de la madre (<50%). La concentración materna de 1,25(OH)₂D durante el embarazo es de 2 a 3 veces más alta que en el adulto no embarazado. Se sugiere que los riñones maternos contribuyen a la abundancia de 1,25(OH)₂D en la madre embarazada. La nefrectomía en el feto de oveja reduce las concentraciones séricas de calcio fetal, y esto puede prevenirse mediante la administración previa de 1,25-dihidroxivitamina D. Además, la infusión de anticuerpos contra 1,25(OH)₂D en el feto de oveja redujo el gradiente de calcio placentario. El riñón fetal puede producir 1,25(OH)₂D y la placenta contiene receptores de 1,25(OH)₂D, así como una proteína de unión al calcio dependiente de la vitamina D. Se cree que la síntesis de 1,25(OH)₂D en el feto está suprimida por las altas concentraciones de calcio y fósforo y las bajas concentraciones de PTH. ⁶

Las consecuencias a largo plazo de la enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) en sí misma son difíciles de estudiar, en parte debido a las dificultades para definir un

diagnóstico de EMOP y en parte porque es desafiante controlar todos los otros factores interrelacionados que podrían confundir los hallazgos, como la edad gestacional, el peso al nacer, las comorbilidades, la nutrición y la dieta y medicamentos posteriores. ⁵

La enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro (EMOP) puede tener diversas consecuencias para la salud del bebé prematuro. Estas consecuencias pueden variar en gravedad y afectar diferentes sistemas del cuerpo. Algunas de las consecuencias más comunes incluyen:

Raquitismo: La EMOP puede llevar al desarrollo de raquitismo, una enfermedad caracterizada por el debilitamiento de los huesos debido a la deficiencia de calcio y fósforo. El raquitismo puede provocar deformidades esqueléticas, como piernas arqueadas, crecimiento anormal de costillas y un cráneo abombado.

Osteopenia: La osteopenia es una condición en la que los huesos tienen una densidad mineral más baja de lo normal, lo que los hace más susceptibles a fracturas y lesiones.

Retraso en el crecimiento: Los bebés prematuros con EMOP pueden experimentar un retraso en el crecimiento óseo, lo que puede afectar su desarrollo físico y motor.

Fracturas óseas: Los huesos debilitados debido a la EMOP pueden aumentar el riesgo de fracturas en el bebé prematuro, incluso con traumatismos leves.

Problemas dentales: La EMOP puede afectar la formación adecuada de los dientes, lo que puede llevar a problemas dentales en el futuro.

Dificultades respiratorias: En casos severos de EMOP con deformidades torácicas, los bebés prematuros pueden experimentar dificultades respiratorias debido a la presión ejercida sobre los pulmones.

Trastornos metabólicos: La EMOP puede afectar los niveles de calcio, fósforo y vitamina D en la sangre, lo que puede tener implicaciones en otros procesos metabólicos del cuerpo.

Es importante destacar que el pronóstico y las consecuencias de la EMOP pueden variar según la gravedad de la enfermedad y la prontitud con la que se diagnostique y trate. Un manejo adecuado, incluyendo una nutrición balanceada, suplementos de minerales, y cuidados médicos especializados, puede ayudar a mitigar algunas de estas consecuencias y promover un desarrollo óptimo en el bebé prematuro afectado por esta enfermedad. Por lo tanto, es fundamental que los bebés prematuros reciban una atención médica adecuada y un seguimiento cercano para abordar cualquier problema relacionado con la EMOP.

Durante el tercer trimestre, se produce un rápido aumento del volumen óseo en el feto, que es aproximadamente 240 veces más rápido que en los niños. Los osteoblastos son responsables de producir osteoide, al cual se le incorpora calcio y fosfato. En este período, alrededor del 80% de la acumulación ósea ocurre entre las semanas 24 y 37 de gestación. Además, se estima que existe un transporte activo transplacentario, lo que resulta en una proporción de calcio madre-feto de 1:4. En segundo lugar, en la placenta también se activa la vitamina D a 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D), lo que es esencial para el transporte de fosfato. Como resultado, en la vida fetal se observa un estado de hipercalcemia, que es apropiado para la formación de hueso endocortical y el remodelado óseo, sin embargo, todos estos procesos se ven interrumpidos en los niños prematuros, lo que los predispone a alteraciones en la mineralización. ²

La evidencia indica que la osteopenia está relacionada con una disminución del crecimiento lineal, alteraciones radiológicas y bioquímicas, la fosfatasa alcalina guarda una correlación con la actividad de los osteoclastos y ha sido utilizada en anteriores estudios para el tamizaje de la existencia de raquitismo en el recién nacido, tomando como punto de cohorte un valor de 500 UI/L el cual ha revelado un 100% de sensibilidad y un 80.77% de especificidad para la detección de la enfermedad metabólica ósea, siendo considerado un marcador bioquímico

temprano en el diagnóstico de esta ⁷, a pesar de que el diagnóstico definitivo lo dará una densitometría ósea, estudio que con muy escasa frecuencia es realizado en las unidades de cuidado intensivos neonatales. En el neonato prematuro quien cuente con factores de riesgo asociados a esta patología, el fundamental la búsqueda intencionada de esta enfermedad ⁸ se han descrito diversos factores de riesgo y sus respectivos mecanismos causantes subyacentes, entre los más importantes son la prematuridad por sí misma, ocasionando una pérdida masiva de mineralización in utero, bajo peso al nacimiento asociado a una insuficiencia placentaria resultando en un transporte activo placentario reducido de minerales in utero, pérdida de estrógenos maternos, causando aumento de la actividad osteoclastos y promoviendo la resorción, la postración que disminuye la estimulación mecánica y deformidad, nutrición parenteral, limita el contenido de calcio y fósforo debido a la precipitación, glucocorticoides, reduce la absorción intestinal de minerales y tiene un efecto directo sobre el hueso aumentando la resorción y disminuyendo la formación, diuréticos de asa, aumentan las pérdidas renales de calcio, broncodisplasia pulmonar, ya que para su tratamiento se utilizan glucocorticoides y diuréticos y el aumento en la demanda energética compromete el aporte mineral al hueso, la enterocolitis necrotizante la cual prolonga el periodo de ayuno, disminuyendo la absorción intestinal de minerales y prolonga los periodos de nutrición ⁹, es importante descartar otros trastornos genéticos como causas menos comunes de la osteopenia, deben considerarse otras patologías que alteren el metabolismo del calcio, fósforo, por ejemplo, la osteogénesis imperfecta que puede causar el aumento de la fosfatasa alcalina y la PTH de manera transitoria ¹⁰, en cuanto al seguimiento se recomienda que los neonatos con alto riesgo, es decir aquellos que fueron expuestos factores de riesgos tales como parto prematuro, bajo peso, nutrición parenteral, diuréticos, esteroides y metilxantinas, debe realizarse tamizaje cada 4 semanas, incluso cada 2 semanas, hasta los 6 meses, a

través de la cuantificación de fosfatasa alcalina, fosforo y calcio, en todos los paciente se deberá implementar un adecuado aporte nutricional, sin embargo si se encontrarán alteraciones en dichas pruebas se deberá solicitar niveles séricos de 25 hidroxivitamina D y PTH, de encontrarse alterados se deberá iniciar suplementación con calcio 140-160 miligramo kilogramo día, fosforo 95-108 miligramo kilogramo día, vitamina D 200-400 UI día, así como acortar el tamizaje cada semana ^{11 12}. Existen otros marcadores bioquímicos referidos en la literatura, uno de los más útiles es el porcentaje de reabsorción tubular de potasio el cual se obtiene con la siguiente formula: $(\text{Fosforo urinario} / \text{Creatinina urinaria} \times \text{Creatinina sérica} / \text{fosforo sérico} \times 100)$, se considera 78-91% como un rango normal, un valor arriba de 95% significa una suplementación insuficiente de fosforo ¹³

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el hospital de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo nieto padrón” se reciben 144 pacientes prematuros y con peso bajo para edad gestacional al año en el servicio de UCIN que cuentan con factores de riesgo asociados a enfermedad metabólica ósea como larga estancia intrahospitalaria, ayuno prolongado, necesidad de nutrición parenteral, enterocolitis necrotizante, uso de fármacos antiepilépticos y diuréticos de asa, los cuales interfieren con el metabolismo y la absorción de calcio y fosforo.

Es importante el cribado en todo paciente con factores de riesgo para implementar el tratamiento de manera oportuna y prevenir complicaciones a largo plazo.

Se propone la fosfatasa alcalina y el fosforo sérico como método de cribado en esta unidad debido a que se ha encontrado que su alteración se encuentra estrechamente relacionada con la EMO.

Un alto porcentaje de los recién nacido prematuros requerirán manejo en un servicio de unidad de cuidado intensivos neonatales, periodo durante el cual cursan con un estado de salud delicado, en donde debido a que las complicaciones de la enfermedad metabólica ósea implican relevancia clínica a mediano o largo plazo en la mayoría de las ocasiones permanece subdiagnosticada, existe un subregistro del diagnóstico por lo tanto aún está en proceso de elaboración la estadística del padecimiento.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los factores de riesgo y marcadores bioquímicos asociados a enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro en el hospital de alta especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de marzo de 2021 a mayo 2023?

V.- JUSTIFICACIÓN

En el hospital de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” se reciben anualmente alrededor de 144 pacientes con diagnóstico de recién nacido prematuro o peso bajo para la edad gestacional

Más del 50% cuentan con factores de riesgo asociados al desarrollo de esta entidad.

Se espera realizar un cribado con recursos disponibles en la unidad para diagnosticar, dar tratamiento de manera oportuna y prevenir complicaciones a largo plazo.

Lo anterior basado en la actualización del 2018 de la GPC-IMSS-362-18 de recién nacido prematuro sano hospitalizado.

VI.- OBJETIVOS

a. Objetivo General

Conocer los factores de riesgo y marcadores bioquímicos asociados a enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro en el hospital de alta especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón” del año 2021 al año 2022.

b. Objetivos Específicos.

1.-Identificar los factores de riesgo y la cuantificación de fosfatasa alcalina y el fosforo séricos asociados a enfermedad metabólica a ósea del recién nacido prematuro.

2.-Describir los factores de riesgo y los valores de la fosfatasa alcalina y el calcio de los recién nacidos prematuros

VI. HIPÓTESIS

Ho1: No existe relación entre los factores de riesgo y la cuantificación de fosfatasa alcalina y el fosforo séricos asociados a enfermedad metabólica a ósea del recién nacido prematuro.

H1: Existe relación entre los factores de riesgo y la cuantificación de fosfatasa alcalina y el fosforo séricos asociados a enfermedad metabólica a ósea del recién nacido prematuro.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.

a) Diseño.

Tipo de estudio retrospectivo, analítico, transversal, observacional.

b) **Unidad de observación:** Recién nacidos prematuros hospitalizados en esta unidad del 2021 de marzo hasta mayo del 2022 quienes tengan factores de riesgos asociados a enfermedad metabólica ósea

c) **Universo de trabajo:** Se revisaron expedientes clínicos de 50 recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de edad gestacional del Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón ingresados en esta unidad de enero 2021 a mayo 2022.

d) **Calculo de la muestra:** De un universo de 57 pacientes, se calculó la muestra estadística obteniendo 50. Fue un estudio no aleatorio y a conveniencia del investigador. Por ser un estudio retrospectivo se incluyeron todos los expedientes clínicos localizados por archivo clínico.

16. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES						
Variabl e en estudio	Tipo de variable (cuantitativa o cualitativa)	Escala de Medición (cualitativ a nominal u ordinal; Cuantitati va de	Definició n concept ual Definición de la variable de	Definici ón operaci onal Para fines del estudio como se	Indicado res Como se medirá la variable: Nominale s (si o no),	Fuente Docume nto o lugar donde se extrajo la informac

		intervalo o de razón)	acuerdo con la literatura existente, guías o diccionari os, referenci ada	manejar á la variable	Ordinales (grados), cuantitati vas (números , codificaci ón, con sus respectiv as unidades de medición)	ión
Sexo	Cualitativa	Nominal	Hace referenci a a las caracterí sticas biológica s y fisiológic as que	Caracte rísticas anatóm icas de un pacient e asignad as al	Femenin o Masculin o	Expedie nte clínico

			definen hombres y mujeres	nacimie nto		
Edad gestacional	Cuantitativa	Intervalo	Termino usado en el embarazo o desde el primer día del último ciclo menstrual hasta el nacimiento	Semanas de gestación correspondientes a las cumplidas al momento del nacimiento	Menos de 37 semanas de gestación	Expediente clínico
Peso al nacer	Cuantitativa	Intervalo	Gramos del paciente inmediatamente	Peso en gramos al momento del	Peso adecuado o 2500 gramaos a 3800	Expediente clínico

			después de su nacimiento	nacimiento	gramos. Peso bajo 1500 gramos a 2500 gramos Peso muy bajo 1000 a 1500 gramos	
Niveles séricos de fosfatasa alcalina	Cuantitativa	Intervalo	Niveles séricos de la enzima hidrolasa asociada con desmineralización ósea	Marcador bioquímico de actividad de osteoclastos	> 500 UI/L asociada a alteración de la homeostasis ósea	Expediente clínico

Factores de riesgo	Cualitativa	Nominal	Intervenciones o características clínicas del paciente que pueden condicionar la presencia de enfermedad metabólica ósea.	Registros en el expediente de los factores de riesgo asociados	Pretérmino no Bajo peso Ayuno prolongado Uso de nutrición parenteral Uso de esteroides Uso de diuréticos de asa Uso de metilxantinas Necesidad de ventilaci	
---------------------------	--------------------	----------------	--	---	--	--

					ón mecánic a Diagnóst ico de displasia broncop ulmonar Diagnóst ico de enteroco litis necrotiza nte	
--	--	--	--	--	--	--

-VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Sexo

Edad gestacional

Peso al nacer

Producto de gestación múltiple

Días de Ayuno

Uso de Esteroides

Uso de nutrición Parenteral

Uso de diuréticos de asa

Uso de metilxantinas

Enterocolitis Necrotizante

Displasia Broncopulmonar

VARIABLES DEPENDIENTES

Enfermedad metabólica ósea

Niveles séricos de fosfatasa alcalina

f. Estrategia de trabajo clínico:

Se solicitó al departamento de estadística los expedientes clínicos con diagnóstico de recién nacido prematuro posteriormente se solicitaron los expedientes en archivo clínico para revisar quienes cumplían con los criterios de inclusión para el diagnóstico de enfermedad metabólica ósea, se vació la información de las variables de interés en una

base de datos del programa Excel. Para su análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS, de donde se utilizó estadística descriptiva e inferencial.

g) criterios de inclusión:

- Recién nacido con edad gestacional menor de 37 semanas.
- Pacientes con restricción de crecimiento intrauterino.
- Pacientes que cuenten con factores de riesgo.

h) Criterios de exclusión:

- Pacientes quien no cuenten con niveles de fosfatasa alcalina.
- Recién nacidos de termino.
- Pacientes con malformaciones de vía biliar que puedan alterar niveles de fosfatasa alcalina.

i)Criterios de eliminación

- Paciente quien no cuentan con determinaciones séricas de fosfatasa alcalina, fosforo.
- Pacientes que presentan alteraciones esqueléticas congénitas como osteogénesis imperfecta, acondroplasia.

j) Métodos de recolección y base de datos.

Se revisaron expedientes clínicos de 50 recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de edad gestacional del Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón ingresados en esta unidad de enero 2021 a mayo 2022 se determinan los siguientes:

k) Análisis estadístico:

Se utilizará para el análisis medidas de tendencia central mismas que se utilizarán para la construcción de gráficos y cuadros de salida. se utilizará la prueba t de student y regresión logística binaria del paquete estadístico SPSS versión 25.

I.- Consideraciones éticas.

El presente estudio es retrospectivo, por lo que no se entrevistarán pacientes. Así mismo no se requerirá consentimiento informado ya que solo se tratará con expedientes clínicos de los pacientes, la información que se obtenga será estrictamente confidencial y no se divulgará en forma parcial de alguno de los pacientes o en general. Solo se utilizará con fines de enseñanza e investigación.

Este estudio se desarrolló de acuerdo con los aspectos éticos y legales respetando los principios básicos para la investigación médica en seres humanos especificados en la declaración de Helsinki en su última enmienda en la sexagésima cuarta asamblea general de Fortaleza, Brasil, en octubre del 2013.

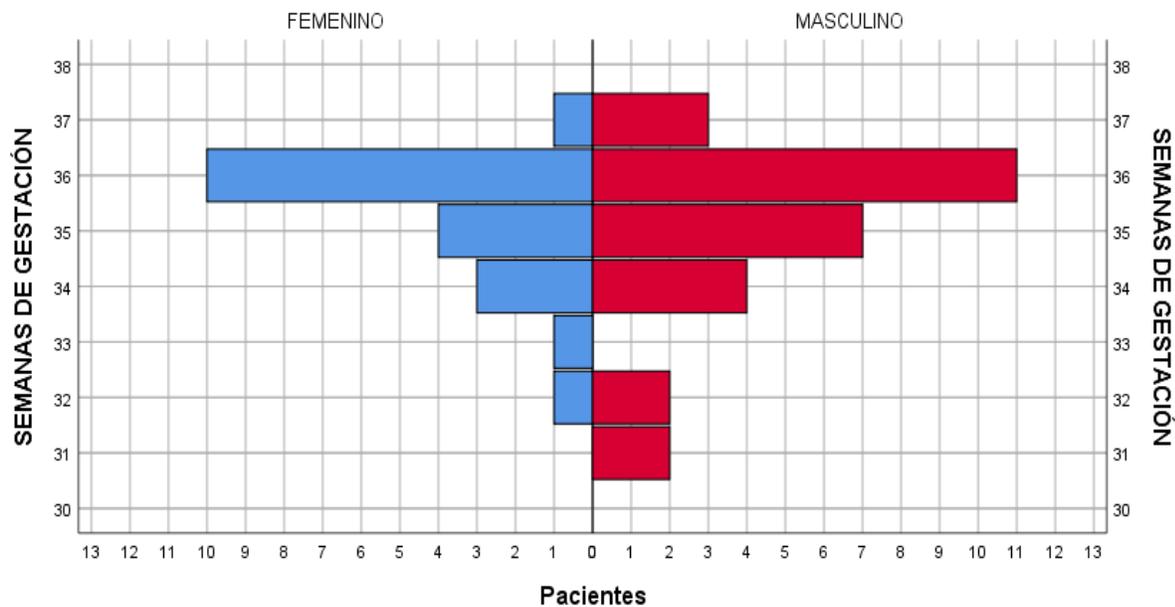
El presente protocolo contó con la autorización de comité local de Ética en Investigación quien otorgo el numero de registro: CEI-145-14-04-2023.

IX RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 50 expedientes de pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro ingresados en el periodo de enero de 2021 a mayo de 2022 en el hospital de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

Dentro de las características de la muestra estudiada, se pudo encontrar que el 59.2% son del sexo masculino y 40.8% del femenino con una media de edad gestacional de 35 semanas de gestación con edad gestacional mínima 31 semanas y máxima 37 semanas (Figura 1).

Figura 1. Marcadores bioquímicos y enfermedad metabólica en el recién nacido prematuro



Fuente: 50 Expedientes de pacientes del HRAEN RNP 2021-2022

Figura 1: Relación de edad y sexo de los pacientes recién nacidos prematuros con factores de riesgo para enfermedad metabólica ósea de 2021 a 2022

De los cuales se encontro un peso al nacer en gramos con un rango que va desde 1100 gramos hasta los 4700 gramos, con una media de 2158.88 gramos (Tabla 1)

Estadísticos		
PESO AL NACER EN GRAMOS		
N	Válido	49
	Perdidos	0
Media		2158.88
Mediana		2120.00
Desv. Desviación		635.463
Rango		3600
Mínimo		1100
Máximo		4700

Tabla 2. Peso de ingreso de pacientes recién nacidos pretermino con factores de riesgo para enfermedad metabólica ósea para enfermedad metabólica ósea de enero 2021 a mayo de 2022.

En lo que se refiere a los factores de riesgo conocidos para la patología estudiada el total de nuestra población tenía antecedente de uso de nutrición parenteral 28.6%, uso de diurético de asa 28.6% y ventilación mecánica un 44.9%, siendo este último el más frecuente de ellos.

Respecto a los motivos de ingreso la asfixia perinatal, el síndrome de dificultad respiratoria tipo I y la taquipnea transitoria del recién nacido fueron los diagnósticos de ingresos principales constituyendo el 67.3% de todos los ingresos en el periodo de enero 2021 a mayo 2022 y el menos frecuente se con tan solo un paciente diagnosticado es el de trombocitopenia autoinmune neonatal. (Tabla 2)

DIAGNOSTICO DE INGRESO		
	Frecuencia	Porcentaje
ASFIXIA PERINATAL	13	26.5
SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TIPO 1	12	24.5
TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RECIEN NACIDO	8	16.3
HIPOTERMIA	3	6.1
SEPSIS NEONATAL TEMPRANA	3	6.1
APNEA	1	2.0
DOBLE VIA DE SALIDA DE VENTRICULO DERECHO	1	2.0
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	1	2.0
HIJO DE MADRE CON VIH	1	2.0
ICTERICIA NEONATAL	1	2.0
LESIONES ASOCIADAS A VIA DEL NACIMIENTO	1	2.0
RESTRICION DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO	1	2.0
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO BAJO	1	2.0
SEPSIS NEONATAL TARDIA	1	2.0
TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE NEONATAL	1	2.0
Total	49	100.0

Tabla 2. Diagnósticos de ingreso de pacientes recién nacidos pretermino con factores de riesgo para enfermedad metabólica ósea para enfermedad metabólica ósea de enero 2021 a mayo de 2022.

De los diferentes factores de riesgo que se mencionan en la literatura se identificaron diez los cuales son semanas de gestación, estancia hospitalaria prolongada, días de ayuno, uso de nutrición parenteral, uso de diurético de asa, uso de esteroide, uso de metilxantinas, necesidad de ventilación mecánica, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante, las

cuales se analizaron a través de la tecnica de regresión logistica relacionandolas con el incremento de la fosfatasa alcalina mayor de 500 UI/L encontrando significancia estadistica en las semanas de getación menor a 34 (p 0.029), estancia hospitalaria mayor a 8 días (p 0.006), ayuno mayor de 72 horas (p 0.008), uso de nutrición parenteral (p <0.005) y ventilación mecánica (p 0.028) lo cual las convierte de factores asociados a factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabolica ósea. (Tabla 3)

REGRESION LOGISTICA, PRUEBA DE CHI CUADRADA ENTRE CADA UNO DE LOS FACTORES ASOCIADOS Y LA FOSFATASA ALCALINA MAYOER DE 500 UI/L			
Variables	CHI-CUADRADA	gl	p
Semanas de gestación < 34	4.765	1	0.029
Estancia hospitalaria >8 días	7.603	1	0.006
Ayuno > 72 horas	7.027	1	0.008
Nutrición parenteral	7.84	1	0.005
Diurético de asa	0.122	1	0.726
Esteroide	0.466	1	0.495
Metilxantina	1.361	1	0.243
Ventilación mecánica	4.818	1	0.028
Displasia broncopulmonar	1.738	1	0.187
Enterocolitis necrotizante	1.392	1	0.238

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro y su relación con la elevación de fosfatasa alcalina.

XI. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo el conocer los factores de riesgo para enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro en la población del hospital de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” así como su asociación con un marcador bioquímico temprano con el cual contamos en esta unidad como la fosfatasa alcalina, se identificaron los factores que se describen con mayor frecuencia en la literatura de los cuales se conoce el mecanismo de acción subyacente por el cual conducen a osteopenia, coincidiendo con los descritos en publicaciones previas acerca de tema, por ejemplo en el artículo publicado en 2019 en *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* por Montaner A. en donde se obtiene resultados similares en cuanto a factores de riesgo similares, tales como, factores mecánicos, la inmovilización causada por la larga estancia hospitalaria, el uso prolongado de diuréticos y nutrición parenteral ¹⁶

Limitaciones de estudio:

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se pueden realizar intervenciones en cuanto a tratamiento y pronóstico de los paciente, así como una buena parte de los paciente quienes presentaban factores de riesgo no contaban con determinaciones de fosfatasa alcalina en toda su hospitalización, idealmente para el tamizaje se deberían realizar estas mediciones a partir de la cuarta semana de vida incluyendo también calcio y fósforo para tener datos más certeros en cuanto al diagnóstico. Se considera importante el inicio de la búsqueda intencionada de la enfermedad en pacientes vulnerables ya que de este modo se podrían realizar intervenciones de manera oportuna, disminuir las complicaciones y mejorar el pronóstico de los pacientes, se sugiere el algoritmo presentado en la publicación de 2020 por Chacham S, *Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge* (Figura 2)

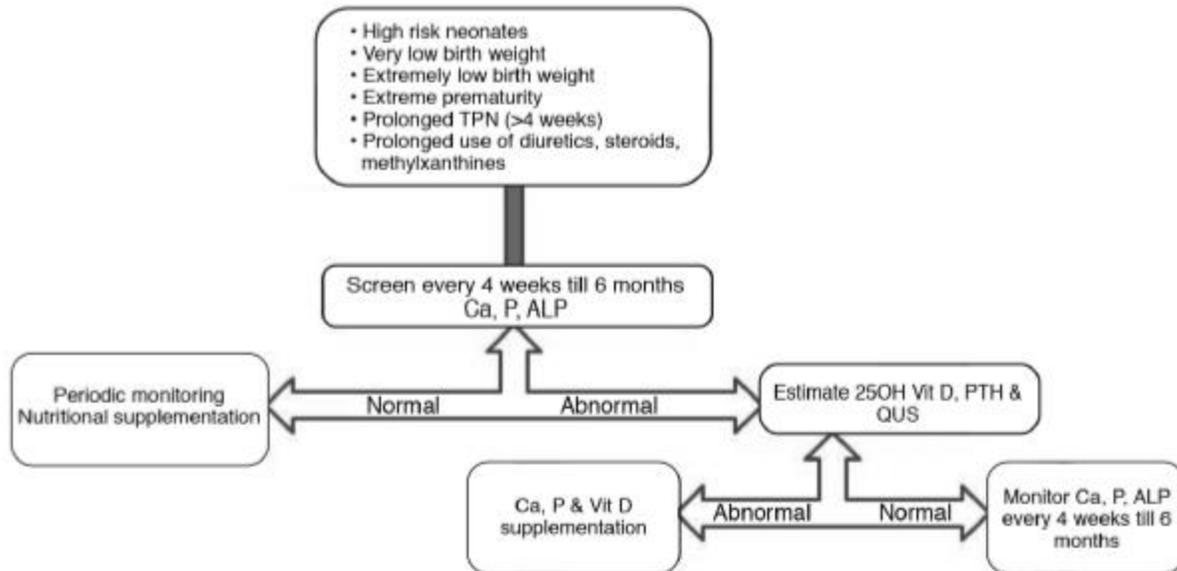


Figura 2. Algoritmo para el tamizaje de enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro en alto riesgo.

XII. CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que los factores asociados más frecuentes en nuestra población son el ayuno prolongado por más de 72 horas, la edad gestacional menor a 34 semanas, la estancia hospitalaria mayor de 8 días, el uso de furosemida, nutrición parenteral y la ventilación mecánica invasiva, todos ellos presentan una significancia estadística < 0.05 por lo cual se consideran factores de riesgo y al estar presentes hasta en un 44.9% de los pacientes se considera importante iniciar un tamizaje en paciente con alto riesgo de desarrollarla

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alistait. G. S. The evolution of neonatology. *Pediatric reserch*, 2005, Vol. 58 No. 4: 799-815.
2. Padilla Muñoz H., Gutierrez Padilla J.A., En memoria de Patrick Kennedy Bouvier (1963) y millones más, *Perinatología y reproducción humana*, 2012, volumen 27(1): 54-55
3. Schulz E, Wagner C. History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2019; 101069.
4. Abrams SA. Osteopenia (metabolopatía ósea) de la prematuridad. En: Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR. Cloherty y Stark, *Manual de neonatología*, octava edición. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017, 823-827.
5. Marín S. Enfermedad Metabólica ósea del prematuro. *Revista española de endocrinología pediátrica*. 2022. Vol. 13 No. 2: 80-87.
6. Katugampola H, El Khari R, Dattani M. Fetal and Neonatal Endocrinology. En: Robertson P. *DeGroot's Endocrinology Eighth Edition*. Philadelphia. Elsevier, 2023, 2152-2199.
7. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(37):e4837
8. Montaner A., Fernández Espuelas C., Calmarza Calmarza P., Rite Gracia S., Oliván del Cacho M.J. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido. *Revista chilena de pediatría*, 2017, Vol. 88 No. 4: 487-494.
9. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes,

- recognition, prevention, treatment and long-term consequences. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Sep 2019; 104 (5): F560-F566.
10. Osegueda-Mayen JR, Neria-Maguey Eduardo, Orozco-Soto LE. Acta pediatria México. Enfermedad metabólica ósea. (2022);43 (4): 253-257.
 11. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic bone disease in premature neonates: an unmet challenge. J Clin Res Pediatr Endocrinol. Nov 25 2020; 12 (4):332-339.
 12. Rayannaver A. Calabria AC. Screening for metabolic bone disease of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. Feb 2020; 25 (1):101086.
 13. Faienza MF, D'amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, D'amato G. Frontiers in pediatrics. Metabolic bone disease of prematurity: Diagnosis and management. 2019; 7 (143).
 14. Kelsey B., Ildiko K, Kathryn D, Parisa S. Disorders of calcium and phosphorus Metabolism. 2023. En: Gleason C, Swayer T, Avery's diseases of the newborn. Eleventh edition. Philadelphia. Elsevier; 2023. pp 1182-1200.
 15. Cuidados del recién nacido prematuro sano hospitalizado. Guía de Evidencia y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018. Disponible en <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
 16. Montaner Ramon A. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2019. 25 (1): 101068.
 17. Mohamed M., May K, Muzzy J, Groh-Wargo S, Abu-Shaweesh J. Association of protein and vitamin D intake with biochemical markers in premature osteopenic infants: A case-control study. Frontiers in pediatrics. 2020; 8: 546544.
 18. Taylor-Miller T, Allgrove J. Endocrine Diseases of Newborn: Epidemiology,

Pathogenesis, Therapeutic Options, and Outcome “Current Insights Into Disorders of Calcium and Phosphate in Nweborn”. *Frontiers in Pediatrics*. 2021; 9: 600490.

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

a) Responsable del estudio:

Dra. María del Carmen Velázquez Vidal

Medico residente de Tercer año de Pediatría.

b) Directores de la tesis:

Dra. Guillermina Chable Cupil

Médico Adscrito al servicio de endocrinología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

Jefe del departamento de investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

RECURSOS MATERIALES

a) Físicos

I. Expedientes clínicos

II. Base de datos

III. Computadora

IV. Internet

b) Financieros

Los propios de la unidad y del investigador

XIV. EXTENSION

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FACTORES DE RIESGO Y MARCADORES BIOQUIMICOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD METABOLICA ÓSEA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO "DR. RODOLFA NIETO PADRÓN"										
	MES									
ACTIVIDADES	11/12/2022	11/01/2023	11/01/2023	11/02/2023	11/02/2023	05/03/2023	12/03/2023	19/04/2023	26/05/2023	01/07/2023
DISEÑO DEL PROTOCOLO	■									
ACEPTACION DEL PROTOCOLO		■								
CAPTACION DE DATOS		■	■	■	■					
ANALISIS DE DATOS						■	■			
DISCUSION							■			
CONCLUSIONES							■	■		
PROYECTO DE TESIS								■	■	
ACEPTACION DE TESIS ARCHIVO ELECTRONICO									■	
EDICION DE TESIS									■	■
ELABORACION DE ARTICULO										■
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA										■