



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Evaluación del estado óseo en pacientes egresados  
de una unidad de cuidados intensivos neonatales.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A:

**DRA. CLAUDIA GEORGINA ENRIQUEZ  
QUIÑONES**

TUTOR DE TESIS

Dra. Dina Villanueva Garcia

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz



MÉXICO, D. F

Febrero 2014





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.



VoBo

**DRA. DINA VILLANUEVA GARCÍA**  
Jefe de Servicio de Neonatología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
**TUTOR DE TESIS**



**DR. RODOLFO RIVAS RUIZ**  
Maestro en Ciencias Médicas  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
**ASESOR METODOLÓGICO**

VoBo

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELAZCO.**  
Directora de Enseñanza y Desarrollo académico

## DEDICATORIA

Gracias Dios por permitirme entender que no existen coincidencias, que tus planes son mucho mejores que mis sueños y que tu tiempo siempre es perfecto.

A quienes me acompañaron en esta aventura, compartiendo éxitos y tropiezos, alegrías y enojos. Toño, Marce, Ale, Ivonne y Lalo todo lo que he aprendido de ustedes lo llevaré siempre en el corazón, gracias por hacerme mejor persona. A todos los residentes de pediatría, mis amigos de generación y R4, Tere, Susy y Rosio gracias por dejarme aprender enseñando, les deseo todo el éxito. Los diamantes son una pieza de carbón que ha tolerado el estrés de manera excepcional, y así nos veo, ahora nos toca brillar fuera de casa. Toño, compañero de sueños profesionales y de aventuras maravillosas, gracias por estar siempre a mi lado, te quiero mucho amigo!

A mis maestros, Dr. Guzmán, Dra. Villanueva, Dr. Ceballos, Dr. Ibarra, Dra. Vázquez, por la entrega constante y el esfuerzo por formar neonatólogos y líderes. Especial reconocimiento a quien me llevó de la mano en este proyecto de investigación, y enseñándome a buscar siempre ser mejor, Dra. Dina la admiro y respeto en el ámbito profesional, pero sobre todo como persona. Siempre ha sido para mí un ejemplo de pasión y entrega, envuelta en humildad. Dr. Rivas gracias por compartir el sueño y ayudarme a hacerlo realidad. A las enfermeras, secretarias, trabajadoras sociales, gracias por enseñarme el valor de trabajar en equipo, y por hacer cada día más llevadero con risas y consejos.

Mamá y papá gracias por darme la vida, y por ser mi ejemplo de perseverancia, pero sobre todo de tolerancia y amor. Sin su apoyo no estaría logrando esta meta. Loren, Mickey, Amri y mi muñeco gracias por tolerar los malos ratos y el poco tiempo con ustedes. Siempre han sido y serán mi refugio, los admiro por cada uno de sus logros, y los amo. Oscar ya hace tiempo que empezamos a planear y disfrutar como uno solo, así que este logro te pertenece tanto como a mí. Amar no es mirarse el uno al otro; es mirar juntos en la misma dirección. Gracias por hacerme crecer a tu lado, por ser apoyo, ejemplo, maestro, amigo y el amor de mi vida. Te amo.

Y finalmente a quienes hacen posible que este esfuerzo valga la pena, los niños y sobre todo sus familiares, que ponen en nuestras manos lo más valioso que poseen. Gracias por la confianza y la paciencia. El verlos salir de la UCIN y después encontrarme riendo con ustedes en la consulta es la recompensa más grande que he recibido.

*Dios no te da la gente que deseas, Él te da gente que necesitas para ayudarte, lastimarte, dejarte, amarte y hacerte la persona que estabas destinada a ser*

## ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	6
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1 Composición mineral ósea.....	8
2.2 Factores asociados a la acreción de masa ósea.....	11
2.3 Importancia de la acreción mineral ósea.....	16
2.4 Determinación del estado mineral óseo.....	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
5. HIPÓTESIS.....	22
6. JUSTIFICACIÓN.....	23
7. OBJETIVO.....	24
8. METODOLOGÍA.....	25
8.1 P.I.C.O.....	25
8.2 Criterios de inclusión, exclusión, eliminación.....	26
8.3 Descripción de variables.....	26
8.4 Método de medición.....	28
9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
10. RESULTADOS.....	31
11. DISCUSIÓN.....	35
12. CONCLUSIONES.....	37

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	37
12. CRONOGRAMA.....	38
13. ANEXOS.....	39
14. REFERENCIAS.....	40

# EVALUACIÓN DEL ESTADO ÓSEO EN PACIENTES EGRESADOS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES.

## ANTECEDENTES

La osteoporosis es un problema de salud pública creciente, manifestándose en la mayoría de las ocasiones con fracturas. El riesgo de fracturas depende de la fuerza mecánica ósea y las fuerzas aplicadas al hueso. La masa ósea (compuesta por el tamaño óseo y la densidad mineral) es una determinante de la fuerza y masa ósea en el adulto, que depende de la masa adquirida durante el crecimiento esquelético en la infancia.

A pesar de que se estima que la masa ósea se hereda en un 80%, sólo algunos marcadores genéticos explican la gran variabilidad entre individuos, respecto a la masa ósea y el riesgo de fracturas, ya que los factores ambientales durante la infancia y adolescencia influyen en la acreción mineral ósea.<sup>1</sup>

La rápida tasa de ganancia mineral ósea durante la vida intrauterina, asociado con la plasticidad del desarrollo esquelético *in utero*, sugieren la posibilidad de que los efectos ambientales en esta etapa del desarrollo son realmente importantes sobre la acreción de masa ósea final. Por medio de estudios de cohorte retrospectivos se ha demostrado la asociación entre el peso al nacimiento y la masa ósea en el adulto medida por absorciometría de energía dual por rayos X (DXA por sus siglas en inglés).

Se ha estudiado también la asociación de masa ósea en neonatos y lactantes con la dieta materna, el estado nutricional durante la gestación, tabaquismo materno positivo y la actividad física materna, identificando que las madres con suplementación subóptima de Vitamina D tienen un desarrollo óseo intrauterino disminuido, con la consecuente disminución del desarrollo esquelético postnatal.

El hecho de suplementar a la madre con vitamina D, calcio y otros micronutrientes se ha asociado con incremento en el crecimiento esquelético y la densidad de masa ósea del recién nacido. La deficiencia en la dieta materna de vitamina D tiene una alta prevalencia durante el embarazo (15 a 66%), y se ha asociado con incremento del riesgo de menores niveles de vitamina D en el recién nacido (OR 17.2, IC 8.8 – 34.3).<sup>2</sup> Sin embargo la asociación real ha sido poco estudiada, y no se han descrito de forma consistente los factores de riesgo que condicionan disminución en la acreción de masa ósea.<sup>3</sup>

En el terreno clínico existen algunos estudios sobre la relación de las patologías neonatales que influyen en el proceso de maduración ósea como las cardiopatías congénitas, enfermedades pulmonares crónicas, tubulopatías y patologías quirúrgicas que condicionan ayuno prolongado o tiempo prolongado de uso de nutrición parenteral (NPT). Respecto a las cardiopatías, en un estudio realizado por Rivas y col., en 2009, en el Instituto Nacional de Cardiología, se observó una prevalencia de desnutrición más elevada en pacientes con cardiopatía congénita, comparado con sus pares sanos ( $p < 0.001$ ), con una velocidad de sonido ósea medida en radio (SOS: speed of sound) menor en los pacientes cardiopatas (3484 +/- 180 vs. 3575 +/- 159 m/s en pacientes sanos, IC 95%: 39.8 – 143;  $P = 0.001$ ). Estos datos sugieren que los valores de SOS menores en los cardiopatas sugieren una disminución de la calidad ósea, asociado a la alteración en el estado nutricional.<sup>4</sup>

Existen pocos estudios al respecto en población neonatal egresada de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Por lo que sería de utilidad evaluar el estado óseo de los egresados de estas unidades.



## MARCO TEÓRICO

### *COMPOSICIÓN MINERAL ÓSEA*

El cuerpo humano es un organismo complejo, compuesto por una variedad de tejidos que modifican su composición a lo largo del crecimiento. Es importante reconocer que los compartimentos corporales se ven afectados por la edad, género y por el origen étnico. Durante la adolescencia hay un aumento del contenido de calcio de la masa magra, mayor que el aumento del contenido de potasio intracelular en la masa grasa, lo que sugiere que el crecimiento de la masa magra esquelética es más rápida que el de la no esquelética. Las diferencias entre géneros en cuanto a la velocidad de incremento del calcio corporal total sugieren que los cambios están relacionados con el momento en que se produce la pubertad. Durante el desarrollo, especialmente en la etapa pediátrica y adolescencia, se presentan cambios en la proporción de acreción mineral ósea, y determinan la condición adulta del estado óseo.

El esqueleto pesa alrededor de 95g en el lactante masculino y un poco menos en lactantes femeninos. En adultos jóvenes, el esqueleto pesa 4kg en el hombre y 2.8kg en la mujer. El esqueleto representa 3% del peso corporal del feto y del recién nacido y entre 6 a 7% del adulto. El mineral óseo representa alrededor del 2% del peso corporal del lactante y entre 4 a 5% del adulto. Existen variaciones de las densidades de los componentes del esqueleto de acuerdo a género y grupo étnico, identificando principalmente que los huesos largos (extremidades y costillas) son más densos que las vértebras, los huesos son más densos en el hombre que la mujer, al igual que en los individuos afro-americanos, comparados con los de raza blanca.<sup>5</sup>

El esqueleto está compuesto por mineral óseo y la matriz ósea orgánica, y en general los huesos que tienen mayor componente mineral son los de mayor densidad. La composición mineral ósea depende principalmente de calcio, fósforo, magnesio y zinc. Al nacimiento y durante la infancia el hueso tiene un contenido

aproximado de 20 – 30g de calcio, 16g de fósforo, 750mg magnesio y 50mg zinc, representando en el esqueleto 98%, 80%, 60% y 30% respectivamente.

La adquisición de masa mineral ósea se lleva a cabo inicialmente durante la primera mitad de la gestación y llega a un pico durante el último trimestre, por esta razón, la acumulación de calcio incrementa de 50 mg/día a las 20 semanas de gestación (SDG) a 330 mg/día a las 35 SDG, teniendo un promedio de 200 mg/día durante el tercer trimestre.

La velocidad de acreción de masa ósea disminuye al nacimiento y de forma progresiva durante la etapa de lactante, considerando una acumulación normal 140 mg/día de calcio, 70 mg/día de fósforo, 3 mg/día de magnesio y 0.4 mg/día de zinc, siendo suficiente el flujo de minerales a través de la placenta y posteriormente a través de la leche materna.<sup>6</sup>

De esta manera, la adquisición de algunos minerales a través de la leche materna ha sido objeto de estudio, contando con descripciones donde la secreción mineral promedio en la leche materna es de 200 mg/día de calcio, 120 mg/día de fósforo, 25 mg/día de magnesio y 1.6 mg/día de zinc. Sin embargo, existen variaciones individuales en la secreción mineral, existiendo etapas de la gestación y la lactancia en donde se incrementan los requerimientos minerales, y por lo tanto se deberá suplementar la alimentación para alcanzar los requerimientos referidos.

El proceso de mineralización representa la incorporación de minerales (calcio, fósforo y otros) a la matriz orgánica ósea (osteoide), después de su síntesis y depósito por los osteoblastos. La mineralización ósea es el resultado de la formación de vesículas en la matriz ósea, a través de los osteoblastos. La fosfatasa alcalina en la membrana de dichas vesículas, transporta fósforo a su interior, contando además con la difusión pasiva, a través de la membrana, de calcio, que junto con el fósforo forma la cristalización ósea. Cuando existe suficiente mineral cristalizado, la vesícula se rompe y se libera fosfatasa alcalina. Por lo anterior la fosfatasa alcalina (FA) sérica podría ser considerada como un indicador del proceso activo de cristalización. La elevación en niveles séricos de

FA incrementa el transporte de fósforo hacia las vesículas, sin embargo, esto es cierto sólo si hay suficiente fósforo sérico disponible. Por este motivo, especialmente en los pacientes con antecedente de prematuridad, es importante definir los niveles de fósforo sérico y FA, ya que éstos pueden relacionarse con la mineralización ósea. Es por esta razón también que debe evaluarse la suplementación en la dieta de minerales especialmente fósforo, a través de las fórmulas maternizadas y fortificadores durante la lactancia.<sup>7</sup>

Entre las 24 semanas de gestación y a término, el feto acumula aproximadamente el 80% del calcio del cuerpo y fosfato con una tasa máxima de 4.3mmol/kg/día y 1.9-2.4 mmol/kg/día, respectivamente. Los RNP se ven privados de esta acumulación mineral, y la EMO puede establecerse a causa de una ingesta deficiente de minerales.<sup>8</sup> Los factores de riesgo para el desarrollo de EMO incluyen: prematuridad, peso al nacer, edad de gestación, sexo masculino, morbilidad postnatal (enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar), alimentación parenteral prolongada o contaminada con aluminio, colestasis, retraso en el inicio de la alimentación enteral, el uso de la leche humana no fortificada, falta de estimulación mecánica, deficiencia de vitamina D y medicamentos concomitantes, tales como diuréticos, metilxantinas y esteroides.

Aproximadamente el 80% de las reservas minerales óseas se producen durante el último trimestre del desarrollo intrauterino. Por lo tanto, muchos RN prematuros son en gran parte desprovistos de este período de crecimiento óseo crítico y almacenamiento de minerales. La diabetes mellitus materna, hipertensión, insuficiencia renal, preeclampsia y desnutrición grave y la deficiencia de vitamina D extremadamente bajo tienen un efecto perjudicial sobre la salud del esqueleto fetal.<sup>9</sup>

## *FACTORES ASOCIADOS A LA ACRECIÓN DE MASA ÓSEA*

La absorción eficiente y la excreción urinaria de calcio, durante el embarazo, es el doble comparada con las mujeres no embarazadas, y los cambios se empiezan a identificar desde las 12 SDG, previo al pico de la demanda fetal de calcio que ocurre durante el tercer trimestre. Ocurre algo similar durante la lactancia, en los primeros 3 a 6 meses, ya que se asocia a menor eliminación renal de calcio, fósforo y magnesio, sin relacionarse con incremento de la absorción intestinal de estos minerales. Además hay evidencia, de acuerdo a Hallberg y col., que la falta de suplementación materna, principalmente de calcio, limita la acreción de masa mineral ósea a nivel fetal y neonatal, y altera el metabolismo óseo materno. Aún no hay conclusiones respecto a la suplementación con fósforo, magnesio o zinc, y su efecto sobre la acreción de masa ósea en el feto y neonato.<sup>10</sup>

Debido a lo referido sobre la influencia de la dieta materna y la adquisición de masa mineral ósea a través de la transferencia de minerales por medio de la leche materna, se ha evaluado también la relación entre la mejor adquisición de masa mineral ósea y la ingesta de leche materna o fórmula. En un estudio prospectivo, aleatorizado realizado en el Reino Unido en 1999, se evaluó a 128 recién nacidos pretérmino (RNPT) quienes recibieron fórmula para recién nacidos pretérmino (FP) o leche materna (LM) o alimentación mixta (FPP + LM), refiriendo como controles a 95 recién nacidos de término (RNT). Todos los pacientes fueron evaluados respecto al contenido mineral óseo (BMC, por sus siglas en inglés) y la densidad mineral ósea (BMD: bone mineral density) a los 8 – 12 años de edad. Inicialmente se observó que los RNPT tuvieron talla y peso menor a los RNT y por lo tanto menor contenido mineral óseo (BMC: bone mineral content), sin observar diferencias significativas en los grupos aleatorizados por el tipo de alimentación recibida durante los primeros 6 meses de vida.<sup>11</sup>

Se ha sugerido por estudios de mineralización ósea a diferentes edades, que los RNPT, por ser un grupo con menor peso al nacimiento, tienen un menor BMC, que los RNT; sin embargo se ha evidenciado que la masa mineral ósea es igual en ambos grupos, al ajustarla al peso. A pesar de lo anterior, existe poca evidencia

de la influencia que tienen los factores ambientales, principalmente la alimentación postnatal sobre la mineralización ósea.

Se ha descrito también que el tabaquismo en adultos disminuye la BMD, por lo que se ha tratado de investigar si el tabaquismo materno influye en el recién nacido. En un estudio realizado en el Hospital Princess Anne en Southampton, Reino Unido, se evaluaron a 604 mujeres embarazadas, mayores de 16 años, identificando que los hijos de madres con tabaquismo positivo durante el embarazo tuvieron una menor masa corporal, a expensas de menor masa ósea.<sup>12</sup>

También en Southampton, de 1991 – 1992, se realizó un estudio longitudinal para evaluar la relación del estado de vitamina D materno durante el embarazo, respecto a la nutrición y composición corporal de sus hijos a la edad de 9 años. De las madres estudiadas, 31% (49) tenían concentraciones insuficientes de 25 (OH) – vitamina D durante el último trimestre de la gestación, y se asoció a menor contenido mineral óseo en sus hijos a los 9 años (en columna lumbar RR= 0.17, p= 0.03). Se determinaron además niveles de calcio sérico a nivel de la vena umbilical, identificando que las pacientes con niveles disminuidos predijeron la reducción en la masa ósea de sus hijos en la edad escolar (p= 0.028). Por lo anterior, se considera que la deficiencia de vitamina D (frecuente durante el embarazo) está asociada con la disminución en la acreción mineral ósea durante la infancia, y ésta asociación se encuentra mediada, en parte, por la menor concentración de calcio sérico en la vena umbilical. Debido a estas conclusiones, se sugiere que la suplementación con vitamina D a mujeres embarazadas, podría reducir el riesgo de enfermedad metabólica ósea, especialmente en los neonatos con factores de riesgo.<sup>13</sup>

Se ha observado que el peso bajo al nacimiento de los padres y tabaquismo materno positivo se correlacionan con menor masa ósea en el recién nacido. Estas asociaciones son independientes del peso de la placenta (utilizado como marcador de la capacidad nutrimental del feto), debido a que el tabaquismo afecta de forma independiente el estado óseo. El tabaquismo materno además de condicionar alteración en la función placentaria, por disminución del flujo útero-

placentario, provoca también alteración en la capacidad de transporte de oxígeno fetal, principalmente por vasoconstricción. Otros posibles mecanismos tóxicos del tabaquismo es el efecto del cadmio en el crecimiento óseo, ya que éste metal pesado está presente en altas concentraciones en el humo del tabaco y actúa de forma negativa en la función de los osteoblastos y el transporte de calcio por los trofoblastos, por lo que tienen mayor implicación en el desarrollo fetal óseo. En este estudio, se menciona que la somatometría paterna y materna al nacimiento correlacionan con el estado óseo del recién nacido debido a que hay influencia genética en el crecimiento esquelético fetal.<sup>14</sup>

En un estudio realizado en India se evaluó la nutrición materna pre-gestacional de 770 madres, y su relación con la masa ósea de los recién nacidos por medio de DXA, tomando en cuenta el peso y talla al nacer (en 702 RN, de los cuales 82 fueron RNPT) y el peso de la placenta. Se perdieron 39 pacientes que fallecieron antes de los 6 años. Se determinó el contenido mineral óseo (BMC) y la densidad mineral ósea (BMD = BMC dividido entre el área ósea), considerando coeficientes de variación de 0.5% en lactantes y 0.6% en escolares y adolescentes. Se observó en los resultados que el peso y talla al nacimiento, así como el peso de la placenta se relacionaron de forma positiva con los resultados de las valoraciones óseas ( $p < 0.001$ ), identificando que 59% de los pacientes con peso bajo para edad de gestación (PBEG), presentaron menor BMC (614 vs. 651g,  $p = 0.01$ ), sin encontrar diferencias entre los RN de término y pretérmino. La asociación de la ingesta de calcio y folatos en la madre se relacionó de forma positiva con las determinaciones óseas en los RN; ya que fue un resultado estadísticamente significativo, al ajustar los resultados con las siguientes variables: talla al nacimiento, género, estado socio-económico y alimentación del RN. Por este estudio se corrobora la importancia no sólo de factores genéticos, sino también ambientales para determinar la acreción de masa mineral ósea durante la infancia.

El estado materno de niveles séricos de vitamina D afecta también la homeostasis mineral postnatal, y por lo tanto puede influir en el crecimiento óseo. El estado postnatal de vitamina D es un factor que se ha considerado como determinante de

la homeostasis mineral en el recién nacido, y por tanto afectar la acreción de masa ósea. Se ha determinado por diferentes autores que los niveles maternos de vitamina D disminuidos se asocian a menor masa ósea en el neonato, sin embargo, no se ha corroborado que la suplementación en el embarazo con dicha vitamina modifique los efectos sobre el recién nacido.<sup>15</sup>

Además de los factores maternos, se ha tratado de identificar cuáles son los factores en el recién nacido y lactante que pueden intervenir en la acreción de masa ósea. A pesar de que el peso al año de vida se ha relacionado fuertemente con la masa ósea en edades posteriores, existen dos estudios en los que se ha demostrado que el peso al nacimiento predice mejor la masa ósea en la edad adulta. La explicación a éste hallazgo es que la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés) pueden estar programados en un ambiente intrauterino adverso, cursando con alteraciones en este eje endocrinológico, manifestado con diferentes grados de alteraciones en el desarrollo esquelético y pérdida de masa ósea.

Los pacientes pretérmino, menores a 32 SDG, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea, debido a que se ha observado que su BMC es 25 – 70% menos que en los recién nacidos de término.

Se deben considerar siempre dentro de los factores que determinan la acreción ósea y el riesgo de osteopenia, las enfermedades sistémicas crónicas y el uso de algunos fármacos. Los esteroides son los más relacionados con esta alteración, debido a que condicionan osteopenia por la disminución en la síntesis y/o el incremento de la resorción de la matriz orgánica ósea. Los esteroides en dosis fisiológicas son inductores del crecimiento, actuando sinérgicamente con otros factores, sin embargo al administrarse a dosis elevadas o por periodos largos, tienen un efecto catabólico e inhibidor del crecimiento lineal. Este efecto está mediado principalmente por el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1), ya que suprime su síntesis a nivel celular (hígado, fibroblastos y otros tejidos periféricos) o actuando directamente sobre los condrocitos, disminuyendo su respuesta a IGF-1. Las altas concentraciones de esteroides inhiben la producción

de colágeno tipo 1 y 3 por los fibroblastos, así como de glucosaminoglicano, afectando por tanto la formación de la matriz y el colágeno extracelular. A nivel del hueso, en dosis fisiológicas, los esteroides incrementan la actividad osteoblástica, promoviendo la diferenciación y maduración de células óseas, con incremento en la producción de colágeno; sin embargo a dosis altas tienen el efecto contrario, con disminución en los niveles de osteocalcina y un balance negativo del calcio.<sup>16</sup>

Los efectos de los corticoesteroides antenatales (inductores de maduración pulmonar fetal) aparentemente no muestran diferencias en la acreción ósea del recién nacido,<sup>17</sup> dejando ver la importancia del estudio de los factores que influyen en el crecimiento para la selección de los tratamientos apropiados.

En relación a la alteración en el metabolismo mineral, se ha relacionado el uso crónico de diuréticos, principalmente de asa, con la disminución en el calcio sérico, debido al incremento en la calciuria, condicionando una mineralización ósea subóptima y aumentando el riesgo de nefrocalcinosis. Sin embargo se ha determinado que la angiotensina II actúa incrementando la actividad de osteoclastos, por lo que el uso de inhibidores de angiotensina II (específicamente IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) pueden utilizarse para prevenir la osteoporosis.<sup>18</sup>

La mineralización ósea normal durante la niñez es un proceso complejo que involucra determinantes genéticos, hormonales, nutrimentales y ambientales como la actividad física, la exposición al sol, algunas enfermedades crónicas y sus tratamientos. En RNPT, la edad de gestación y el peso de nacimiento son importantes, ya que estos niños no completaron la acreción ósea propia del feto durante las últimas semanas de vida intrauterinas, por lo cual se incrementa el riesgo de desarrollar déficit de la mineralización ósea, considerando que la fijación de calcio, fósforo y otros minerales ocurren especialmente en el último trimestre del embarazo.<sup>19</sup>



## *IMPORTANCIA DE LA ACRECIÓN MINERAL ÓSEA*

El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en el consenso de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las Osteoporosis en el 2000, identificó que la acreción de masa mineral ósea durante la infancia es un determinante crítico en el riesgo de osteoporosis en la vida adulta, contando con evidencia de que el estilo de vida impacta de forma importante en la adquisición de masa ósea. Por este motivo ha incrementado el interés en la monitorización de BMC y BMD durante la infancia y adolescencia para modificar factores que puedan prevenir la osteoporosis. Es especialmente importante definir dichos factores en pacientes con enfermedades crónicas, ya que en ellos es esperado que tengan menor BMC y BMD, al igual que los pacientes que se encuentran medicados con anticonvulsivantes, y esteroides.<sup>20</sup>

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que algunos factores al inicio de la vida pueden programar de alguna manera el riesgo en la vida adulta de enfermedades degenerativas, como cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, obesidad y osteoporosis, identificando a la osteoporosis como una causa de morbi-mortalidad que ha incrementado en países desarrollados. Lo más importante es que se ha descrito que existen factores que pueden ser modificados durante la vida fetal o pediátrica, para prevenir esta patología.

La osteopenia es una causa reconocida de fracturas en terreno patológico, más frecuentes en pacientes con antecedente de prematuridad. La etiología más común es la deficiencia mineral que condiciona una formación sub-óptima de nueva matriz orgánica ósea. Se han descrito numerosos factores de riesgo que afectan a la acreción de masa ósea, pero es especialmente importante comentar que en RNPT que dependen de forma prolongada de nutrición parenteral (NPT), y que tienen enfermedades crónicas como comorbilidades, tal como enfermedad pulmonar crónica y síndrome de intestino corto, son particularmente vulnerables a esta complicación. La detección temprana a través de un monitoreo continuo del estado óseo y su homeostasis, así como el tratamiento oportuno de la osteopenia, debe asegurarse en los pacientes de riesgo.<sup>21</sup>

## *DETERMINACIÓN DEL ESTADO MINERAL ÓSEO*

Se han utilizado algunos métodos de laboratorio para identificar de forma temprana a los pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea durante la infancia, principalmente los niveles de fosfatasa alcalina (FA > 1200 UI/L, aproximadamente 5 veces más alto del normal) en relación al grado de mineralización ósea. Se ha realizado múltiples estudios prospectivos, tratando de correlacionar los niveles elevados de fosfatasa alcalina y la menor densidad mineral ósea, y en algunos casos, considerando también los niveles séricos de calcio y fósforo; sin embargo los resultados no son concluyentes. Lucas y col., en 1989 describió que los pacientes pretérmino (con peso al nacimiento < 1850 g) con FA mayor a 1200 UI/L tuvieron una reducción en la velocidad de crecimiento y menor talla a los 18 meses de edad, sin embargo, no se corroboraron dichos resultados, por no contar con medición de BMC. En un estudio realizado por Faerk y col., en 2002, se estudiaron pacientes con FA > 1200 y < 600 UI/L, evaluando en cada grupo su BMC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Hasta el momento no hay estudios suficientes para demostrar una asociación entre FA y BMC.<sup>22, 23</sup>

Los métodos de cuantificación de masa ósea con los que inicialmente disponemos, son indirectos, siendo el más común, aunque impreciso, la lectura cualitativa de una placa radiológica. Este método ha sido y es, por su difusión, la herramienta diagnóstica más empleada en la evaluación de osteopenia. La osteopenia radiológica precisa de una disminución del 35% de masa ósea para ser perceptible por el ojo humano, además los signos característicos de osteopenia (corticales reforzadas, trabeculación vertical o resorciones subperiósticas) pueden verse afectados por la técnica de toma y revelado.

Por este motivo se han generado métodos de medición cuantitativa indirecta de masa ósea, siendo el principal, la densitometría, que se fundamenta en la alteración que produce el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos. Por su aplicación clínica, se clasifican en las que permiten evaluar hueso axial y otras que exploran huesos periféricos. Dentro de las técnicas para evaluar huesos axiales se

encuentra la absorciometría de energía dual por rayos X (DXA, por sus siglas en inglés) y la técnica cuantitativa por tomografía computada (QCT).

La determinación del estado mineral óseo se ha determinado por distintos métodos, siendo el más utilizado la DXA, que inicialmente fue validada en modelo animal con baja masa corporal, posteriormente en adultos y recientemente también ha sido adaptada de forma exitosa en estudios en niños. El cálculo de la densidad por este método, se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos – diferencial de la captación del haz de baja y alta energía – determinación del área explorada ( $\text{cm}^2$ ), determinación del contenido mineral óseo (CMO en g), y el cociente de ambos, se obtiene la densidad por unidad de superficie (MBD,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) en cada sector de la región ósea explorada.

La DXA ha sido probada con suficiencia y aceptada internacionalmente debido a su baja dosis de radiación, su gran exactitud y precisión, así como su corto tiempo de exploración, sensibilidad al diagnóstico para predecir fracturas y su alta especificidad (90%) con la posibilidad de medir la BMD en cualquier zona del esqueleto. Estas características le avalan para ser en la actualidad el estándar de oro en el diagnóstico y manejo clínico de la osteoporosis.

Sin embargo, la DXA tiene como desventajas el requerir de centros y personal especializado, medidas de bioseguridad para manejo de material radiactivo y el no ser portátil; lo que permite decir que esta técnica es poco accesible para la población general, además de tener un alto costo.

Debido a la dificultad que representa la evaluación del estado óseo por medio de la DXA, se ha estudiado el ultrasonido cualitativo (QUS) como opción, especialmente en la población pediátrica, generando grandes expectativas debido a su seguridad (libre de radiaciones), portabilidad, facilidad en los registros y su bajo costo, haciéndolo un método atractivo a explorar.

El estado óseo medido por el Ultrasonido Cuantitativo (QUS), ha probado ser útil en la evaluación de la osteoporosis y en la predicción de riesgo de fracturas por

fragilidad en adultos. Lo atractivo de la utilización de QUS para las mediciones óseas en pediatría, radica en su bajo costo y portabilidad, facilidad de uso y sobre todo, en la ausencia de radiación ionizante.

Principalmente se han obtenido mediciones pediátricas con QUS en el calcáneo, rótula, tibia y dedos. Varios estudios han demostrado la idoneidad de QUS para medir el estado del hueso en los niños menores a 3 años y para la detección del crecimiento óseo diferenciado por género en niños mayores de 3 años de edad. Recientemente se ha informado de que la medición en falange por QUS es una herramienta útil para evaluar el estado del hueso y riesgo de fractura en niños y adolescentes con trastornos minerales óseos. También se ha demostrado su utilidad en UCIN para detectar diferencias sutiles en el estado óseo, en neonatos de distinta edad gestacional, peso y talla al nacimiento.<sup>24</sup>

Debemos puntualizar que la densidad de la masa ósea que se analiza con DXA, mide los cristales de hidroxapatita del hueso con un movimiento transversal y longitudinal (en zigzag). Esto permite recorrer un área amplia, ya que la atenuación de los rayos X depende de la estructura que atraviesan y de la energía de los fotones. La medición de los factores de transmisión en dos energías diferentes (dual) permite determinar la densidad del contenido mineral óseo.

El QUS a diferencia del DXA logra la estimación de la masa ósea mediante la emisión de ondas de ultrasonido que a través de la atenuación de la velocidad del sonido y la amplitud de la onda, reflejan no solo al mineral (cristales de hidroxapatita) sino a los otros contenidos del hueso como lo son la matriz blanda (colágeno) que brinda al hueso su arquitectura y a la masa ósea su elasticidad.<sup>25</sup>

En resumen el QUS, mide tres principales formas de transmisión del sonido: La atenuación del sonido (BUA: broadband ultrasound attenuation, dB/MHz), la velocidad del sonido (SoS: speed of sound, m/s) que es el de mayor uso en la clínica y finalmente el índice de rigidez (SI) o índice de ultrasonido cuantitativo (QUI, variable compuesta que combina matemáticamente el BUA y SoS) el cual generalmente no es empleado en la práctica clínica. El QUS debe aplicarse en

sectores anatómicos accesibles, periféricos, con poco tejido blando circundante. Inicialmente se desarrollaron sistemas de medición sobre rótula, pero en la actualidad, prácticamente sólo se utilizan en calcáneo, falanges y tibia.

Como se ha mencionado, el DXA y el QUS no son equiparables desde el punto de vista técnico, debido a que utilizan distintos tipos de tecnología para el diagnóstico de la masa ósea; sin embargo, ambas técnicas al medir la masa ósea tienen la capacidad de predecir fracturas, aportando importantes herramientas en la decisión del tratamiento inicial.<sup>26</sup>

En base a criterios epidemiológicos y de correlación con la DXA axial, el punto de corte a partir del cual es más probable el diagnóstico de osteoporosis se sitúa en una puntuación T entre 1.5 – 1.8, tanto en población americana como aplicando criterios similares en población española, pero estas determinaciones son en pacientes adultos. Es un método adecuado para estudios poblacionales y de identificación de factores de riesgo.<sup>27</sup>

Ipek y col., tomaron medidas de la velocidad del sonido (SoS) en el hueso de la tibia con un QUS en los primeros 5 días después del nacimiento a 205 neonatos cuyas edades de gestación oscilaban entre 31 y 40 semanas. Se mostró una gran correlación del valor de SOS en tibia con la edad de gestación más que con peso al nacimiento. La cohorte fue dividida en dos grupos: peso bajo y adecuado para edad de gestación (PBEG y PAEG respectivamente). El valor medio de SOS se encontró significativamente mayor en PBEG (n = 43) que los niños con los PAEG (n = 162) (p <0,001). Los resultados de este estudio indicaron que los valores de SOS en tibia al nacimiento se ven afectados por bajo peso para edad de gestación, tabaquismo materno, edad de gestacional y género por lo que mientras no se creen curvas de referencia de los valores en SOS al nacimiento, estos factores deben tenerse en cuenta .<sup>28</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detección de sujetos en riesgo de baja acreción ósea permite el inicio oportuno de maniobras para lograr una adecuada masa ósea pico y evitar complicaciones como fracturas en cualquier etapa de la vida.

El seguimiento habitual de los recién nacidos, especialmente en quienes tienen antecedente de prematuridad, se basa en la evaluación del peso, talla y datos de composición corporal. Sin embargo, ninguna de estas mediciones evalúa el estado óseo directamente. Cada vez hay más evidencia que determina las ventajas del uso del ultrasonido (QUS), ya que permite una rápida y acertada determinación del estado óseo, a bajo costo y sin ser invasivo.

Los recién nacidos pretérmino, en especial los egresados de la UCIN tienen mayor riesgo de presentar osteopenia; riesgo que puede aumentar por la presencia de diferentes patologías (enterocolitis, displasia broncopulmonar, cardiopatías, tubulopatías), tiempo de estancia intrahospitalaria, así como el uso de algunos medicamentos (diuréticos y esteroides) y el uso prolongado de alimentación parenteral (NPT). Así mismo, hasta el momento no se han definido los factores maternos predisponentes que influyen sobre la acreción de masa ósea en el neonato, condicionando el pronóstico con respecto al estado metabólico óseo durante la infancia. La alteración en la acreción mineral ósea condiciona mayor riesgo de osteopenia en etapas pediátricas tempranas, y por lo tanto mayor riesgo de fracturas patológicas en su vida futura.

El equipo QUS es una herramienta que por sus características técnicas de portabilidad, nulas emisiones de radiación y facilidad de uso puede ser utilizada en el diagnóstico y seguimiento de alteraciones en la masa ósea en los neonatos, y por lo tanto, permite evaluar el estado de salud óseo en pacientes con alto riesgo egresados en la UCIN.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles el estado óseo medido a través de ultrasonido cuantitativo (QUS), en pacientes egresados de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## HIPÓTESIS

Los pacientes con antecedente de prematuridad tienen menor SoS (SoS: speed of sound) que los recién nacidos de término

Hipótesis estadística

Hipótesis nula: La SoS medida en la tibia de los RNPT es igual que en los RNT

Hipótesis alterna: La SoS medida en los RNPT es menor que en los RNT, en por lo menos 50 m/s

Se ha descrito la influencia de factores maternos y neonatales sobre el riesgo de alteraciones en la acreción mineral ósea en el recién nacido. Por lo que se espera que los pacientes con antecedente de tabaquismo materno, desnutrición materna, mala suplementación durante el embarazo (principalmente de calcio y vitamina D), antecedente de uso de esteroides (prenatales o durante la etapa neonatal), diuréticos y NPT, así como enfermedades crónicas cursen con menor densidad mineral ósea medida por QUS y por lo tanto con mayor riesgo de osteopenia.

## JUSTIFICACIÓN

Se debe contar con mayor información sobre el estado óseo en niños egresados de la UCIN debido a que se consideran con un alto riesgo de presentar una menor acreción ósea, ya que, es en éstos pacientes en quienes se presentarán complicaciones a corto o largo plazo.

La morbilidad en los pacientes con antecedente de estancia prolongada en UCIN y otros factores de riesgo, como enfermedades crónicas, se ve incrementada por la presencia de osteopenia. Es en estos pacientes en quienes debemos intervenir de manera oportuna, identificando su estado óseo para prevenir de forma efectiva complicaciones.

Actualmente la evaluación del seguimiento de estos pacientes, no incluye la medición del estado óseo. Sin embargo, sería ideal identificar de manera temprana, especialmente conociendo los antecedentes neonatales (principalmente co-morbilidades durante su estancia en la UCIN), para realizar intervenciones nutrimentales y de actividad física programada.

Actualmente no contamos con ningún reporte en el país sobre el estado óseo de estos pacientes, por lo que este estudio resulta revelador y es base de otros estudios de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta población altamente vulnerable.

En nuestro instituto contamos con pacientes con múltiples factores de riesgo, como el antecedente de prematuridad, el uso de fármacos (diuréticos, esteroides y NPT), estancia hospitalaria prolongada, desnutrición o tabaquismo materno (o alteraciones en su nutrición y suplementación durante el embarazo), y enfermedades crónicas; en quienes se debe estudiar de forma temprana su estado óseo, para establecer medidas preventivas enfocadas a disminuir la enfermedad metabólica ósea, y en el caso de presentar ya la patología o sus complicaciones, brindar medidas terapéuticas de forma oportuna y eficaz.



## OBJETIVO

### *OBJETIVO GENERAL*

Describir el estado óseo de los recién nacidos a través de mediciones realizadas con ultrasonido cuantitativo, en los pacientes egresados de una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel, y comparar los resultados de pacientes de término con los pretérmino.

### *OBJETIVOS ESPECÍFICOS*

- Describir el efecto de enfermedades crónicas, como la enterocolitis, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas y patologías quirúrgicas que condicionan síndrome de intestino corto o ayuno prolongado, en la presencia de osteopenia.
- Evaluar el efecto de medicamentos, específicamente diuréticos y esteroides, en la presencia de osteopenia en pacientes egresados de UCIN
- Definir si existe relación de la estancia prolongada en UCIN y la presencia de osteopenia.

## METODOLOGÍA

### *DISEÑO:*

Estudio observacional, transversal, comparativo y prospectivo.<sup>29</sup>

### *Población:*

Recién nacidos que egresaron de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, y que se encuentran en seguimiento en la consulta externa de neonatología, en el periodo de Enero a Abril 2013.

### *Intervención:*

Medición de la velocidad del sonido óseo (SoS) por ultrasonido cuantitativo en la tibia de los pacientes evaluados.

### *Comparador:*

Pacientes con antecedente de prematuridad

Diferentes patologías del periodo neonatal que condicionen alteración en la acreción de masa ósea (cardiopatías, tubulopatías, displasia broncopulmonar, gastrointestinales y quirúrgicas).

### *Resultado:*

Disminución en la velocidad del sonido (SoS) en niños con antecedente de prematuridad, cardiopatías, tubulopatías y displasia broncopulmonar, que egresaron de la UCIN.

### *CRITERIOS DE INCLUSIÓN*

Pacientes egresados de hospitalización de neonatología

Seguimiento en la consulta externa de neonatología

Hasta los 7 años de edad

### *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*

Que no cuenten con carta de consentimiento informado (Anexo 1: Consentimiento informado)

En quienes no sea posible realizar la medición con el QUS en tibia (presencia de edema o lesiones dermatológicas)

### *CRITERIOS DE ELIMINACIÓN*

A pesar de haberse intentado su medición, no se obtuvo ningún resultado

### *VARIABLES DEPENDIENTES*

Masa mineral ósea.

### *VARIABLES INDEPENDIENTES*

#### *Perinatales:*

Género

Edad gestacional

Peso al nacimiento

#### *Neonatales:*

Edad en la medición

Somatometría en la medición (Peso, talla y perímetro cefálico)

Fármacos: esteroides y/o diuréticos

Estancia hospitalaria prolongada

Nutrición parenteral prolongada

Patologías: pulmonares, cardiológicas, gastrointestinales, sepsis corroborada, hiperbilirrubinemia, neurológicas, metabólicas y quirúrgicas.

Tabla 1. Descripción de variables:

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
<b>Género</b>	Cualitativa nominal	Característica que define a hombre de mujer.	Masculino Femenino	-----
<b>Edad gestacional</b>	Cuantitativa discreta	Duración del embarazo desde el 1° día de la última menstruación hasta el nacimiento	Pretérmino Término	Semanas de gestación
<b>Peso al nacimiento</b>	Cuantitativa continua	Peso del recién nacido al momento de su nacimiento	Peso (Score z de acuerdo a edad)	kg
<b>Edad en la medición</b>	Cuantitativa discreta	Edad cronológica: días de vida a partir de la fecha de nacimiento Edad corregida: edad en semanas, si el parto hubiese ocurrido a término (40 semanas).	Neonato Lactante Preescolar Escolar	Días Meses Años
<b>Somatometría en la medición</b>	Cuantitativa continua	Técnicas para obtener medidas precisas de las dimensiones corporales del paciente.	Peso Talla Perímetro cefálico	Kg Cm Cm
<b>Estancia intrahospitalaria prolongada</b>	Cualitativa ordinal	Días de permanencia de los pacientes en el hospital	Sí No	> 20 días < 20 días
<b>Uso de diuréticos</b>	Cualitativa ordinal	Administración de diuréticos de asa, tiazidas o ahorradores de potasio	Sí No	
<b>Uso de esteroides</b>	Cualitativa ordinal	Administración prenatal o postnatal de fármacos esteroideos	Sí No	
<b>Nutrición</b>	Cualitativa	Administración de micro	Sí	

<b>parenteral</b>	ordinal	y macronutrientos IV	No
<b>Patologías neonatales</b>	Cualitativa nominal	Enfermedades que se presenten durante el periodo neonatal (0 – 28 días) que ameriten manejo en UCIN	Cardiológicas Pulmonares Gastrointestinales Sepsis corroborada Neurológicas Hiperbilirrubinemia Metabólicas Quirúrgicas

*Método de medición:*

Ultrasonido sunlight Omnisense 8000, número de serie 22108060 – R, con 2 transductores: CM 6823 (utilizado en mediciones de pacientes mayores de 10kg), CS 6616 (utilizado en mediciones de pacientes menores de 10kg).

Posterior a obtener consentimiento informado de los padres, se realizará el procedimiento por un solo investigador previamente estandarizado.

1. Antes de empezar la medición, el medidor deberá introducir los datos del paciente al software del equipo (nombre, registro hospitalario, peso, talla, fecha de nacimiento, fecha de medición, y género).
2. Verificar que paciente no lleve objetos en el miembro donde se realizará la medición que puedan interferir con la misma como pulseras, ligas, entre otros. Durante toda la medición, el paciente permanecerá decúbito supino o en el caso de preescolares y escolares sentados.
3. La medición siempre se deberá realizar en el lado no dominante o en el lado izquierdo.
4. La medición se realizara en tibia. Se mide la longitud de la pierna desde la planta del pie hasta la rodilla y se debe colocar el transductor a la mitad de esta medida. Se pondrá una señal con marcador para piel.
5. Se aplicara una capa de gel uniforme, especial para ultrasonido, en el lugar marcado de la piel del paciente.
6. Se colocará el transductor en el área marcada y se realizan una serie de movimientos continuos sobre la superficie (de 4 a 5 veces) para completar

un ciclo de medición, una medición completa del sitio se compone de un mínimo de tres ciclos, con un tiempo aproximado de 30 segundos por cada ciclo.

7. Al terminar los ciclos, el equipo habilitará el botón del Resultado. El medidor deberá limpiar el gel de la piel del paciente y el del transductor. El equipo proporcionará la calidad del hueso en m/s y en percentiles.

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva usando medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas. Mientras que las cualitativas se expresarán como frecuencias y porcentajes.

Por medio de análisis de regresión logística se determinará el efecto de las variables independientes que pueden afectar la masa mineral ósea, específicamente género, edad gestacional, peso al nacimiento, somatometría al momento de la medición, uso de fármacos (diuréticos y/o esteroides), estancia hospitalaria y patologías neonatales.

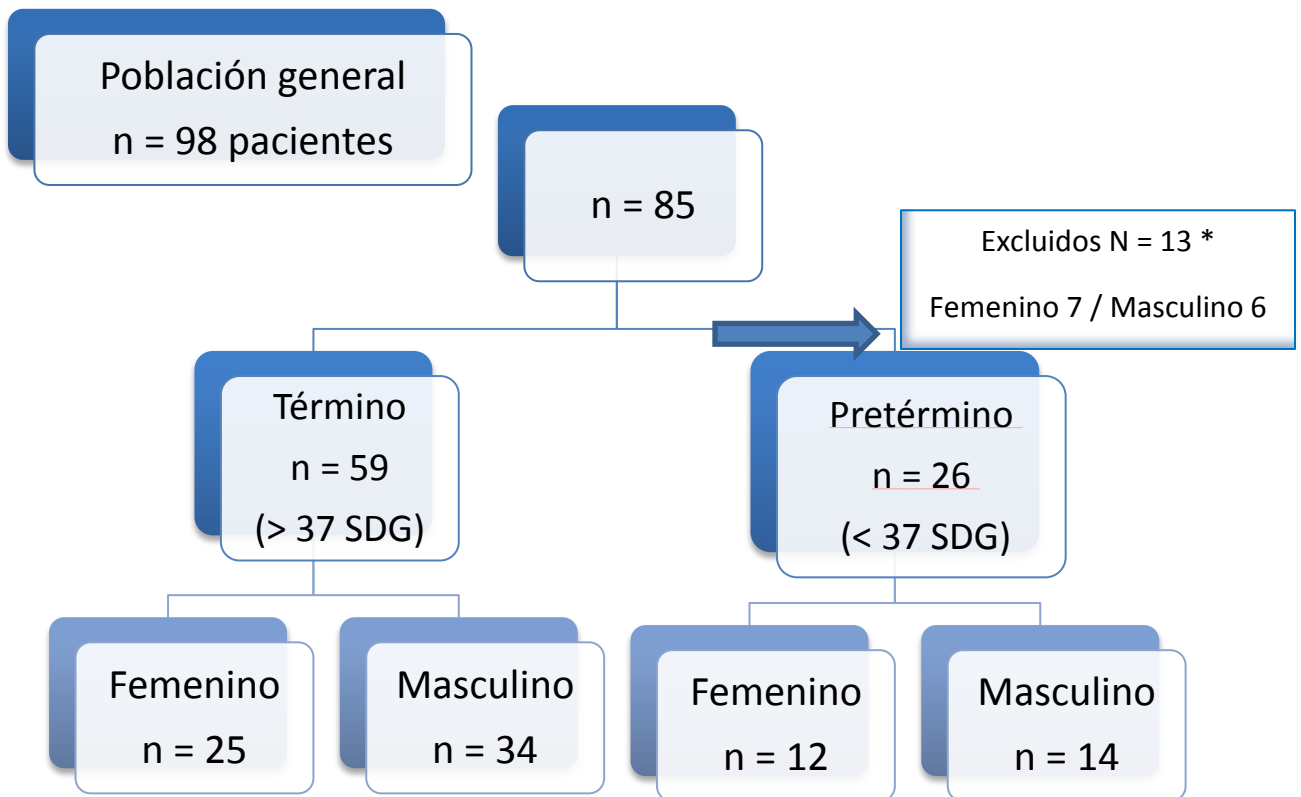
Utilizaremos un modelo multivariado, de regresión lineal ajustado por edad de gestación y peso.

Para el cálculo del riesgo a presentar osteopenia (variable dependiente), la cual será considerada como el cuartil inferior del SOS, se estimará la razón de momios con intervalos de confianza del 95% para cada una de las variables independientes cualitativas. Se tomará como estadísticamente significativas a las diferencias demográficas cuando la  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se evaluaron 98 pacientes en seguimiento en la consulta externa de Neonatología, entre 10 días y 7 años de edad, clasificándolos de acuerdo a edad gestacional y género.

Gráfica 1. Descripción de población



\* Pacientes excluidos por no contar con resultado de la medición al realizar SoS



Tabla 1. Características de la población

	Media	Rango
Edad gestacional	38	27 – 41
Peso al nacimiento	2.475	805 – 3.925
Peso en la medición	10.7	3.650 – 9.600
Talla al nacimiento	48	32 – 52
Talla en la medición	73.5	54 – 115.5
Perímetro cefálico	44.7	36 – 52
Días de VMC*	6	1 – 48
Días de O2 suplementario	15	3 – 480
Días de NPT**	12.5	2 - 53
SoS <sup>o</sup> medido en tibia	3218	2755 – 3663

\* VMC: Ventilación mecánica convencional

\*\* NPT: Nutrición parenteral

<sup>o</sup> SoS: Medición por ultrasonido cuantitativo (Speed of sound)

Tabla 2. Clasificación por grupo de edad, de acuerdo a patología al ingreso a UCIN

Grupo de enfermedad	0 – 30 días	1 – 3 meses	3 – 6 meses	6 – 12 meses	1 – 3 años	> 3 años	Total
1: Respiratorias	1	2	1	3	4	1	12
2: Cardiopatías	3	1	0	1	4	2	11
3: Gastrointestinal	3	6	2	1	1	1	14
4: Sepsis corroborada	3	0	0	1	1	3	8
5: Hiperbilirrubinemia	2	0	1	1	1	3	8
6: Neurológicas	0	0	0	2	0	1	3
7: Quirúrgicos	4	2	1	1	1	0	9
8: Metabólicas	0	0	0	1	1	0	2
<b>Total</b>	16	11	5	11	13	11	67

Los pacientes evaluados se dividieron en dos grupos de acuerdo a la estancia hospitalaria, identificando a 33 pacientes (38%) con menos de 20 días de estancia y 52 con estancia prolongada (61%), con un rango de 21 a 135 días.

Se clasificó de acuerdo a la patología neonatal principal, y en algunos casos se consideraron 2 – 3 diagnósticos (por la importancia de la patología), en los siguientes grupos:

- Pulmonares (N = 25: 29.4%): síndrome de dificultad respiratoria (SDR), neumonía congénita, displasia broncopulmonar (DBP), síndrome de aspiración de meconio (SAM)
- Cardiopatía (N = 15: 17.6%): cualquier cardiopatía congénita e hipertensión arterial pulmonar, heterotaxia, taponamiento cardiaco.
- Gastrointestinal (N = 6: 7%): enterocolitis necrosante (ECN), gastrosquisis, onfalocele, síndrome de intestino corto.
- Sepsis corroborada (N = 17: 20%): síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con foco infeccioso identificado y/o con cultivo positivo.
- Hiperbilirrubinemia (N = 13: 15.2%): multifactorial o secundaria a incompatibilidad a grupo/Rh, que ameritaron exsanguineotransfusión.
- Neurológicos (N = 9: 10.5%): hemorragia intraventricular (HIV), hidrocefalia congénita, mielomeningocele, agenesia de cuerpo calloso, disgenesia cerebral, crisis convulsivas.
- Quirúrgicos (N = 12: 14.1%): hernia diafragmática, atresia esofágica, malformación ano-rectal (MAR) sin fístula, laringomalacia, perforación intestinal.
- Metabólico (N = 2: 2.3%): policitemia, hipoglucemia, deshidratación hipernatrémica, insuficiencia renal aguda (IRA).

Todos los pacientes presentaron más de uno de los diagnósticos enunciados previamente, considerando para su clasificación sólo el diagnóstico principal.

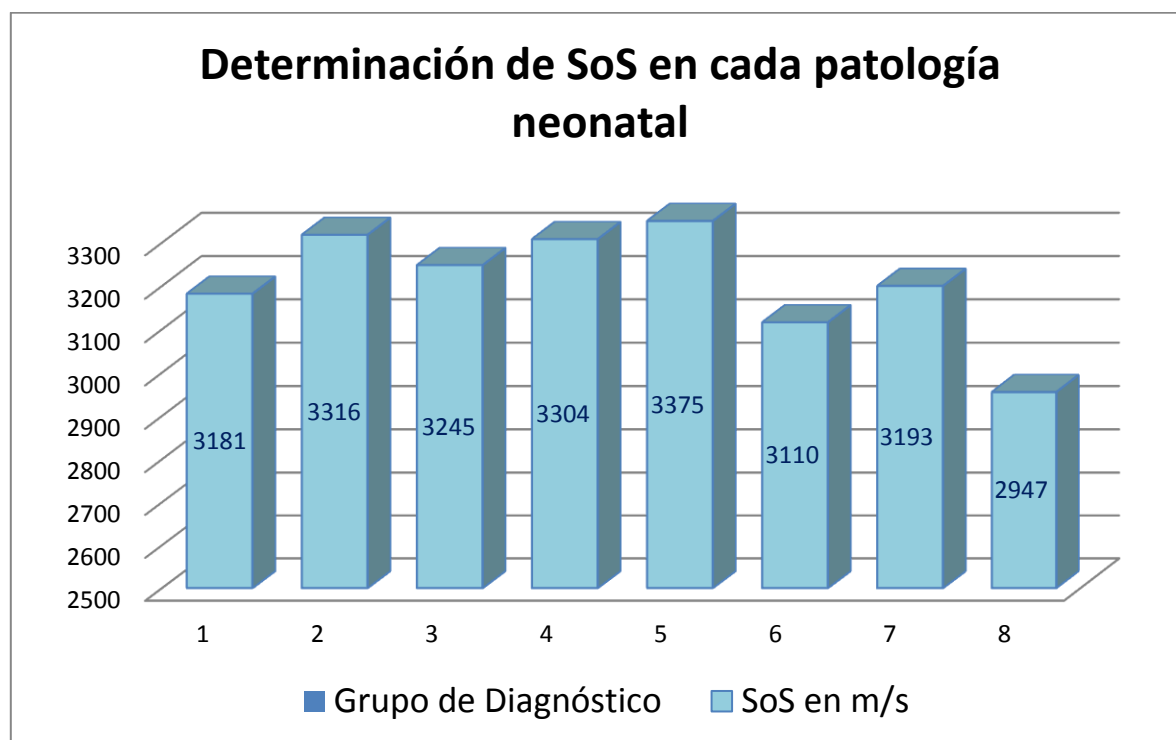
Dentro de los pacientes evaluados, se clasificaron de acuerdo a la somatometría al nacimiento, mediante peso y talla, de acuerdo al score z, definido en las Gráficas de Fenton (Ver anexos). Posteriormente dependiendo de la somatometría al momento de la medición, con peso, talla y perímetro cefálico, por score z, de acuerdo a edad y género, se clasificaron según las gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>30</sup>

En cuanto al uso de fármacos, se observó que 31 pacientes (36.4%) recibieron diuréticos en el periodo neonatal, y de éstos, lo más común fue el uso combinado de diurético de asa + tiazida + ahorrador de potasio en 16 pacientes, y de forma aislada 13 con furosemide, 8 con espironolactona, 1 con hidroclorotiazida. Sólo 4

pacientes (12.9%) continúan manejo con los 3 diuréticos referidos. Se observó que 7 pacientes de quienes recibieron éstos medicamentos presentaron complicaciones (22.5%), siendo la más común en este grupo la presencia de nefrocalcinosis en 3 de ellos (42.8%), 3 ectasia piélica (42.8%), y 1 ATR (14.4%).

En cuanto al uso de esteroide prenatal, se encontraron 9 pacientes. El más utilizado fue la betametasona en 80% de los casos, y en el resto se utilizó prednisona. Ninguno de estos pacientes cursó con complicaciones secundarias al uso de glucocorticoides. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la medición de SoS en pacientes con uso de esteroides prenatales o diuréticos comparado con quienes no recibieron los medicamentos mencionados.

Gráfica 1. Promedio de SoS (m/s) de acuerdo a la patología neonatal.



Se evaluaron las mediciones de SoS en cada grupo de patologías evaluadas. Se tomó el promedio de SoS, identificando que los pacientes con patología respiratoria, gastrointestinales, neurológicas y metabólicas son quienes presentan menor SoS en tibia comparado con el resto de pacientes evaluados; teniendo el menor SoS (2947 m/s) los pacientes con diagnósticos de patologías metabólicas, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSIÓN

Por muchos años, tanto médicos como investigadores interesados por la salud ósea en niños, han reconocido la necesidad de definir datos específicos sobre BMC y BMD en esta población. Actualmente contamos ya con valores en pacientes escolares y adolescentes, de acuerdo a género, edad y raza, sin embargo este es el primer estudio para determinar la masa mineral ósea en la etapa neonatal.

La importancia de este estudio es que se trata de la primer evaluación de población mexicana que analiza el estado óseo en neonatos, lactantes, preescolares y escolares, a través de mediciones de SoS, por QUS.

La muestra fue seleccionada para estudiar de forma representativa a los pacientes de término y pretérmino, que se encuentran en seguimiento en un hospital de tercer nivel de atención, con patologías que condicionan alteraciones en la acreción de masa ósea. Debido a que conocemos la influencia de los factores hereditarios sobre la determinación de masa ósea, se recabaron datos demográficos como la nutrición materna (por medio de IMC), y el antecedente de tabaquismo materno. Sin embargo, por tratarse de datos que no podemos corroborar, no se consideraron dentro del análisis de resultados.

Es importante recordar que en los niños, un score Z disminuido puede ser por disminución en la masa ósea, pobre acreción, alteraciones en la talla o peso para la edad, y/o retraso en la maduración. Es de especial importancia considerar los factores que intervienen en el desarrollo del hueso y la acreción mineral ósea, tomando en cuenta para este estudio el antecedente de prematuridad, ministración de fármacos que alteran el metabolismo mineral, y patologías durante el periodo neonatal que alteran la acreción de masa ósea.

Se observó que los pacientes con antecedente de prematuridad presentaron mediciones de SoS menores que quienes nacieron a término, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a género.

Las principales causas de morbilidad durante el periodo neonatal, se han relacionado a predisposición de alteraciones en la acreción mineral ósea. Sin embargo, de acuerdo a lo reportado por Alon Eliakim et. al. en 2003, la sepsis neonatal, reportada como una de las principales morbilidades, no se ha asociado de forma estadísticamente significativa a alteraciones bioquímicas que disminuyan la acreción mineral ósea, a través de la medición de osteocalcina, propéptido C-terminal del colágeno tipo 1 y el telopéptido de colágeno tipo 1. Esta afirmación se corrobora en este estudio, ya que los pacientes que cursaron con sepsis neonatal

(temprana o tardía) no mostraron menor determinación de SoS respecto al resto de las patologías evaluadas.

Por otro lado, corroborando lo reportado en la literatura, se observó que los pacientes con DBP tienen mayor riesgo de osteopenia, evidenciado en este estudio por tener menor SoS comparado con otras patologías. De acuerdo a estudios previos no se demostraba claramente si el riesgo era asociado a las alteraciones metabólicas propias de la DBP o relacionado al uso de diuréticos, como parte del tratamiento de éstos pacientes. Sin embargo, en este estudio se observó que no hay diferencia estadísticamente significativa en quienes tuvieron o no diuréticos.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio se comprueba por medio de la medición con ultrasonido cuantitativo que el estado mineral óseo de los pacientes con patologías respiratorias, gastrointestinales y metabólicas se encuentra disminuido, a través de la medición de la velocidad del sonido (SoS). Esto tiene correlación con el tiempo de ayuno prolongado (a pesar del uso adecuado de NPT), así como las alteraciones en la absorción de calcio y fósforo en los pacientes con DBP y otras enfermedades metabólicas.

Por otro lado llamó la atención que los pacientes con patologías neurológicas presentaron también menor SoS. Sin embargo, esto fue relacionado a la presencia de desnutrición al momento de la medición.

Este estudio es el primero realizado en neonatos, sin embargo, deberá realizarse la comparación de los pacientes aquí evaluados con pacientes sanos, para determinar si la disminución en SoS es estadísticamente significativa.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

No contamos con la comparación de la medición de SoS por medio de QUS en pacientes sanos, de la misma edad y género. Únicamente comparamos pacientes de término y pretérmino con patologías en el periodo neonatal; por lo que, se deberá estudiar una cohorte de pacientes de término y pretérmino sanos para comparar los valores obtenidos en este estudio.

## CRONOGRAMA

Agosto 2012

Planteamiento del problema y determinación de la metodología

Septiembre – Noviembre 2012

Preparación y estandarización del investigador encargado de realizar las mediciones por ultrasonido

Enero – Abril 2013

Obtención de mediciones realizadas en consulta externa de neonatología

Marzo – Abril 2013

Revisión de expedientes de los pacientes evaluados, para recolección de datos

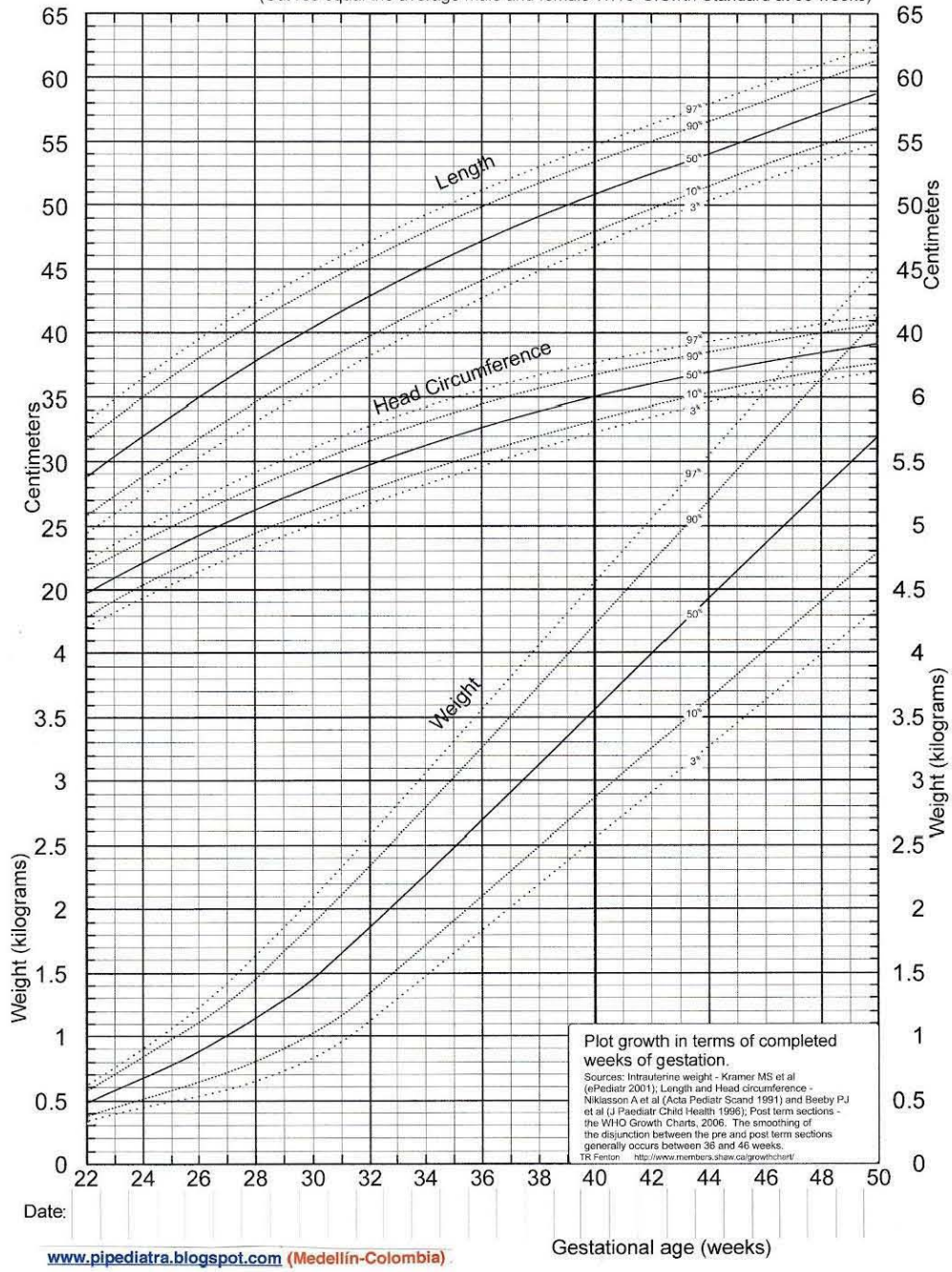
Mayo 2013

Análisis estadístico y resultados

Conclusiones y entrega de tesis

Fetal-infant Growth Chart for preterm infants

(Curves equal the average male and female WHO Growth Standard at 50 weeks)





## REFERENCIAS

- <sup>1</sup>Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1748 – 1751
- <sup>2</sup> Garza-Gisholt, Rivas-Ruiz, Patricia Clark. Maternal diet and vitamin D during pregnancy and association with bone health during childhood. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(2):83-90
- <sup>3</sup> Himes JH, Caufield LE, Reynaldo M, Delgado H. Maternal supplementation and bone growth in infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990; 4:436 – 447
- <sup>4</sup> Laura Gabriela CB, Nalleli VM, Rodolfo RR, et. al. Bone quality and nutritional status in children with congenital heart defects. *J Clin Densitom.* 2012;15(2):205-10
- <sup>5</sup> Molina RM. Regional Body composition: Age, sex and ethnic variation. *Human Genetics*. Roche Ed; 1996:217 – 255.
- <sup>6</sup> Anne Prentice. Micronutrients and the Bone Mineral Content of the Mother, Fetus and Newborn. *J Nutr* 2003; 133:1693 - 1699
- <sup>7</sup> Faerk J, Petersen S, Peitersen B, et al. Phosphorus intake is of major importance for growth velocity in premature infants. *Pediatr Res* 1999;45:915.
- <sup>8</sup> Vachharajani A, Mathur A, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *Neoreviews* 2009; 10:402–11
- <sup>9</sup> Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatr Radiol.* 2012;42 (1):158-76
- <sup>10</sup> Hallberg, L., Rossander-Hulten, et. al. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *Eur. J Clin Nutr* 1992; 46:317–327
- <sup>11</sup> Fewtrell MS, Prentice A. Bone Mineralization and Turnover in Preterm Infants at 8–12 Years of Age: The Effect of Early Diet. *J Bone Miner Res* 1999;14:810–820
- <sup>12</sup> Ganpule A, Yajnik S, et. al. Bone Mass in Indian Children—Relationships to Maternal Nutritional Status and Diet during Pregnancy: The Pune Maternal Nutrition Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2994–3001.
- <sup>13</sup> Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *The Lancet* 2006; 367:36 – 43.
- <sup>14</sup> Keith Godfrey, Karen Walker-Bone, et. al. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *Journal of bone and mineral research* 2001; 16(9):1694 – 1703.
- <sup>15</sup> Nicola Pawley, Nick Bishop. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1748–51
- <sup>16</sup> Abreu G, González JA. Esteroides y crecimiento. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1998; 12 (1):40 – 45
- <sup>17</sup> Bagnoli F, Toti MS, Conte ML, Badii S, Mori A, Tomasini B, Zani S. Quantitative ultrasound for the assessment of bone in the preterm infant. *Minerva Pediatr.* 2010;62(2):125-32
- <sup>18</sup> Shimizu H, Nakagami H, Kiomy M, et. al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating Osteoclasts *FASEB J.* 2008; 22:2465–2475
- <sup>19</sup> Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. The impact of methods for estimating bone health and the global burden of bone disease. *Salud Publica Mex.* 2009;51 (1):38-45
- <sup>20</sup> Heidi J. Kalkwarf, Babette S. Zemel, Vicente Gilsanz, et. al. The Bone Mineral Density in Childhood Study: Bone Mineral Content and Density According to Age, Sex, and Race. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2087-2099
- <sup>21</sup> King-woon, Pak-cheung. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Current Paediatrics* 2005; 12 (2):106 – 113.
- <sup>22</sup> Lucas A, Brooke OG, Baker BA, et al. High alkaline phosphatase and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:902–9.
- <sup>23</sup> Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum Phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:133–136
- <sup>24</sup> Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex.* 2009;51 (1):5-17

- 
- <sup>25</sup> JD Lin, JF Chen, HY Chang. Evaluation of bone mineral density by quantitative ultrasound of bone in 16 862 subjects during routine health examination. *Brit J of Radiol*, 2001; 74:602–606
- <sup>26</sup> Morris EB, Shelso J, Smeltzer MP, Thomas NA, Karimova EJ, Li CS, Merchart T, Gajjar A, Kaste SC. The use of bone age for bone mineral density interpretation in a cohort of pediatric brain tumor patients. *PediatrRadiol*. 2008;6:231-38
- <sup>27</sup> Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000; 11:321-30.
- <sup>28</sup> Backstrom MC, Kouri T, Kuusela AL, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000;89:867–73.
- <sup>29</sup> Juan O. Talavera. Investigación clínica I. Diseños de investigación *RevMedInstMex Seguro Soc* 2011; 49 (1): 53-58
- <sup>30</sup> Gráficas de peso, talla y perímetro cefálico para edad, de acuerdo a género y edad postnatal, de acuerdo a la OMS. <http://www.who.int/childgrowth/standards/es>