



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
NUMERO DE REGISTRO 288.13

**“Incidencia de Osteopenia del Prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO  
ESPECIALISTA EN: NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA.OYUKI YAHAIRA FRAUSTO CÁRDENAS**

**ASESORES:**

**DR. EDUARDO E. CARSI BOCANEGRA  
DRA. GUADALUPE CRISTINA AGUILAR QUIÑONES**

**MÉXICO, D. F.**

**FEBRERO DE 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.

## AUTORIZACIÓN

---

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL C.M.N. 20 DE  
NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

---

DR. MANUEL CÁZAREZ ORTÍZ

PROFR. TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA

---

DR. EDUARDO EMILIO CARSI BOCANEGRA

DRA. GUADALUPE CRISTINA AGUILAR QUIÑONES

ASESORES DE TESIS

---

DRA. OYUKI YAHAIRA FRAUSTO CÁRDENAS

MÉDICO RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

# ÍNDICE

\_Toc376754977

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>15</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>16</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>19</b>

## **RESUMEN:**

**Introducción.** La Osteopenia del prematuro es la desmineralización de los huesos del neonato prematuro en las primeras semanas postnatales. La incidencia y la gravedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer. Es más frecuente en prematuros con retraso en la alimentación enteral, con alimentación parenteral prolongada y/o medicamentos como diuréticos y metilxantinas. Reportamos su incidencia, y factores de riesgo asociados y otras alternativas paraclínicas de estudio.

**Material y métodos:** Se estudiaron 16 pacientes menores de 34 semanas entre marzo a diciembre del 2013. Fueron 11 pacientes femenino y 5 masculinos. Se analizaron los valores séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, así como las relaciones entre calcio urinario y creatinina urinaria y fósforo urinario y creatinina urinaria, los días de vida 7,14,21 y 28.

**Resultados:** La incidencia global fue 31.2%. En menores de 1000 g de 75%, y 28% para los que pesaron 1000 - 1500 g. La relación de calcio urinario / creatinina urinaria elevada ( $p < 0.006$ ) y relación fósforo urinario / creatinina urinaria disminuidos ( $p < 0.0001$ ). La fosfatasa alcalina elevada desde los 14 días y el fósforo sérico bajo desde los primeros 7 días mostraron significancia estadística en prematuros que desarrollaron osteopenia.

**Discusión:** La incidencia en menores de 1000 g es mayor que la reportada en la literatura. La relación calcio urinario / creatinina urinaria, así como la del fósforo sérico y fosfatas alcalina en edad más tempranas, mostraron que pueden ser estudios útiles para una detección precoz de la enfermedad. Las patologías que se relacionan con más frecuencia son la displasia broncopulmonar y el síndrome de dificultad respiratoria I. Otros factores de riesgo importantes son la alimentación enteral tardía, y la nutrición parenteral prolongada.

**Palabras clave:** Prematurez, osteopenia, diagnóstico precoz.

## ABSTRACT

**Introduction.** Osteopenia of prematurity, a demineralization of bones in the preterm infant is seen in the first weeks of life. The incidence and severity are inversely proportional to gestational age and birth weight. It is more common in premature infants with delayed enteral feeding, prolonged parenteral nutrition and / or drugs like diuretics and methylxanthines. We report the incidence and associated risk factors and new laboratory studies high risk for disease related.

**Methods:** 16 patients younger than 34 weeks were studied from March to December 2013. There were 11 female and 5 male. Serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase, as well as the urinary calcium / urinary creatinine and urinary phosphorus / urinary creatinine ratios, were analyzed at 7,14,21 and 28 days of life.

**Results:** Overall incidence was 31.2 %, but 75% were seen in those less than 1000 g at birth, and 28% for those weighing 1000-1500 g. Both, high urinary calcium / urinary creatinine ratio ( $p < 0.006$ ) and decreased urinary phosphorus / urinary creatinine ratio ( $p < 0.0001$ ) demonstrated statistical significance, as well as alkaline phosphatase since day 14 and serum phosphorus since day 7.

**Discussion:** Our incidence in infants less than 1000 g is higher vs literature reports. Phosphorus as early as 7 days old and alkaline phosphatase as early as 14 days old are important for early diagnosis. High Urinary calcium / urinary creatinine, and low urinary phosphorus / urinary creatinine ratios showed they both can be considered high risk for osteopenia development in the future. Bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome are important associated diseases and other important risk factors are late enteral feeding and prolonged parenteral nutrition.

**Key words:** Prematurity, osteopenia, early diagnosis.

## INTRODUCCIÓN:

De acuerdo con la edad gestacional el recién nacido se clasifica en **Recién nacido pretérmino**: Producto de la concepción de 28 semanas a menor de 37 semanas de gestación (SDG). **Recién nacido inmaduro**: Producto de la concepción de 21 semanas a 27 semanas de gestación o de 500 g a menor de 1,000 g. **Recién nacido prematuro**: Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación que equivale a un producto de 1,000 g hasta 2,500 g<sup>1</sup>. Algunos autores clasifican el grado de prematurez de acuerdo a las SDG de la siguiente manera: prematurez extrema 28-31 SDG; 32-33 SDG, prematurez moderada y 34-36 SDG prematurez leve<sup>2</sup>.

La prematurez es un factor de alto riesgo, para desarrollar déficit neurológico y diferentes discapacidades físicas, con repercusiones familiares y sociales. Se estima que al año, en el mundo, ocurren cerca de 13 millones de nacimientos prematuros; su incidencia varía de 5 a 11% en países desarrollados y hasta 40% en algunas regiones muy pobres<sup>3</sup>. En Estados Unidos hubo un aumento del 30% de nacimientos prematuros en el periodo comprendido entre 1981-2005<sup>4</sup>. En el Hospital General de México en un estudio retrospectivo donde investigaron el período entre los años 1995 a 2001, en el que se registraron 57,431 recién nacidos, de los que 2,400 fueron prematuros (4.18%)<sup>5</sup>. De acuerdo con la base de datos del servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, la prevalencia de prematuros entre diciembre del 2009 y noviembre del 2012 es de 73.4%. Es por ello, que en esta UCIN, en los últimos años, la prematurez representa la primera causa de ingreso en el servicio.

La Osteopenia del prematuro (OP), Raquitismo neonatal o Enfermedad ósea metabólica, se caracteriza por una desmineralización del hueso de origen multifactorial. Es de curso progresivo y severidad variable<sup>6-8</sup>.

En este tipo de pacientes encontramos una alteración del metabolismo fosfocálcico, del cual es importante recordar que a lo largo de la gestación, la nutrición materna, sus depósitos óseos y las hormonas calcitropas son los principales factores que

determinan el suministro mineral fetal a través de la placenta para lograr una rápida mineralización. En el último trimestre de la gestación, el feto acumula calcio (Ca) y fósforo (P), entre 92-119 mg/kg/día y 59-74 mg/kg/día, respectivamente<sup>9-10</sup>.

La placenta es capaz de conseguir un transporte altamente eficiente, con tasas de 150 mg/kg/día para el Ca y la mitad de esta cantidad para el P y aunque este flujo es notablemente superior a las necesidades fetales, puede resultar en un margen de seguridad que protegería al feto frente a las oscilaciones de la calcemia materna. Finalmente, si consideramos que en el último mes de la gestación, no se consiguen retenciones netas maternas que lleguen a igualar la transferencia materno-fetal, es evidente que se tienen que utilizar los propios depósitos maternos para cubrir la demanda<sup>11-12</sup>.

Se ha encontrado que el contenido mineral óseo es significativamente más bajo en los nacidos en verano, posiblemente debido a la alteración del metabolismo de esta vitamina por poca luz solar durante el invierno, momento en el que se encontraban en el primer trimestre de su gestación<sup>13-15</sup>.

La absorción activa de Ca se lleva a cabo en el intestino delgado proximal y está controlada por la vitamina D<sup>16</sup>. La absorción de fósforo sucede en yeyuno e íleon proximal por difusión simple y facilitada, además por un cotransportador activo sodio/fosfato; el transporte activo está controlado por la vitamina D y la hormona tiroidea<sup>17</sup>. Al nacimiento un recién nacido posee aproximadamente 20-30 gramos de Ca y 16 gramos de P, de los que la mayoría, 98 y 80%, respectivamente están depositados en el hueso. El Ca es un mineral fundamental en el organismo tanto para la formación de hueso y el calcio iónico ( $\text{Ca}^+$ ), presente tanto en líquido celular como extracelular, que actúa en diversos procesos bioquímicos. Existen tres formas de calcio en suero: el calcio iónico que constituye el 50% del calcio no unido a hueso, el unido a proteínas 40% y el calcio unido a complejos aniónicos, como el fosfato y el citrato. La regulación principal de la homeostasis del ión calcio plasmático, y de manera secundaria del fósforo, viene regulada por la actividad de:



- **Hormona paratiroidea** (PTH), cuya misión es provocar el aumento del nivel sérico de calcio, manteniendo constante o disminuyendo el nivel de fósforo.
- **Vitamina D** (1,25 (OH)2D3): Su principal función es aumentar la absorción intestinal de calcio y fosfato, así como movilizar ambos compuestos a partir del hueso.
- **Calcitonina**, de efecto hipocalcemiante mediante la inhibición de la actividad osteoclástica y aumentando la excreción urinaria de calcio.
- **Receptor extracelular de calcio** con función reguladora de la secreción de PTH y de la reabsorción a proteínas renal de calcio.

Existe correlación entre los niveles de Ca y la edad gestacional<sup>18</sup>. Es necesario corregir sus valores en función de la concentración de proteínas o albúmina obteniendo el Ca corregido<sup>19</sup>. El P se encuentra en el esqueleto, donde se deposita el 85%. De este valor, 10% se une a proteínas y el resto circula como iones o complejos. La fosfatemia normal en los recién nacidos es 5mg/dL. La deficiencia de fósforo da lugar a hipercalcemia, que puede ser corregida hasta un 75 % con la administración de fósforo para corregir la hipofosfatemia<sup>19</sup>.

La incidencia y la gravedad de la OP son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer. Aparece en el 30% de los menores de 1.500 g y en el 50% de los menores de 1.000 g que no han recibido tratamiento preventivo<sup>20</sup>. En prematuros, existe una alteración en la transferencia de minerales a través de la placenta, originando disminución de la mineralización ósea y de la velocidad de formación del hueso, aumento de hormona paratiroidea y disminución de osteocalcina y vitamina D<sup>21</sup>. Los recién nacidos prematuros a los que se retrasa la alimentación enteral, están más expuestos, ya que la absorción activa de calcio se lleva a cabo en la porción proximal de intestino delgado. En aquellos que han recibido alimentación parenteral prolongada, pueden presentar alteraciones del metabolismo mineral, generalmente del calcio en forma de hipocalcemia, los aportes minerales deben no solo mantener la homeostasis bioquímica, sino además satisfacer las necesidades ante una rápida acreción tisular de minerales. Mediante estudios de balance se ha

comprobado que unos aportes por kg de peso y día de 58-76 mg de Ca y 38-54 mg de P, mejoran la retención y el contenido mineral óseo, representando el 60% - 70% de la acreción fetal. La relación Ca/P es importante para optimizar la retención de minerales; una relación 1.7-1 da lugar a una alta retención. Es deseable que las soluciones para nutrición parenteral contengan 60 mg/dl de Ca y 45 mg/dl de P, para conseguir la homeostasis mineral en el prematuro. Igualar la incorporación in útero de estos minerales es imposible de administrar por vía parenteral en forma segura. Esto es en gran parte debido a la solubilidad de calcio y fósforo en las soluciones parenterales actuales<sup>22</sup>. En general con soluciones de aminoácidos al 2 % (2g/100ml) es posible solubilizar hasta 50 mg de calcio y 42 mg. de fósforo por 100 ml de solución. Por ello, la sustitución de las soluciones de gluconato de calcio con sales de fosfato orgánicos, puede ser útil.

Factores de riesgo asociados, son el síndrome de dificultad respiratorio tipo I (SDR I), la displasia broncopulmonar (DBP), así como los hijos de madre diabética o de madre con preeclampsia. Otros factores de riesgo importante son el uso de medicamentos que pueden modificar la función renal en el recién nacido y por lo tanto aumentar las pérdidas de calcio; ejemplos de esto son los esteroides, aminoglucósidos como gentamicina, indometacina, metilxantinas y furosemide<sup>23</sup>.

La literatura nacional e internacional destaca que la OP debe sospecharse en todo prematuro menor de 1.500 gramos a partir de las 4 semanas de vida. Se manifiesta desde el punto de vista bioquímico por hipofosfatemia, hipofosfaturia, calcemia normal o baja, hipercalciuria y elevación de la fosfatasa alcalina sérica, una enzima que cataliza la hidrólisis del enlace éster fosfórico entre un grupo orgánico y un grupo fosforilo a pH alcalino, lo que libera fosfato al medio. Un estudio de cohorte sobre el papel de niveles séricos de calcio, fósforo, y mediciones urinarias de ambos, en la detección precoz de la deficiencia de fósforo en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, reporta que ambos grupos mostraron una alta reabsorción tubular de fósforo ya que los niveles séricos de este mineral son bajos. Y concluyen que los niveles séricos de calcio y fósforo no son buenos marcadores en la detección precoz; sin embargo, el control de los niveles urinarios de calcio de una sola muestra puede

ser útil en la detección precoz de la deficiencia mineral<sup>23</sup>. En prematuros, se consideran valores normales de la relación Ca Urinario/Creatinina Urinaria de 0.75-0.76<sup>23</sup>.

Desde el punto de vista radiológico, las manifestaciones son signos tardíos en la evolución clínica de la enfermedad.

Se ha demostrado que una fosfatasa alcalina elevada 5 veces por arriba del rango máximo de 130 UI/ml se asocia a una reducción en la estatura a los 18 meses. La primera determinación de fosfatasa alcalina, fosfatemia, calcemia o calcio iónico se sugiere solicitarla al mes de vida. Los prematuros pueden elevar las cifras de fosfatasa alcalina, por encima de 500 UI pero cifras mayores de 1000 UI son indicadoras de enfermedad metabólica ósea grave. Se deben descartar otras causas de elevación de fosfatasa alcalina como son: hiperfosfatemia familiar benigna, perforación intestinal y necrosis, infección bacteriana, acromegalia hipertiroidismo, colestasis. Se ha encontrado que como elemento diagnóstico de OP, la fosfatasa alcalina tiene una sensibilidad equivalente 73% y una especificidad de 80%<sup>24</sup>. Se recomienda solicitar fosfatasa alcalina 30 días después de iniciado el tratamiento y mantener controles mensuales hasta normalización de los valores con posterior suspensión del tratamiento. Si éste se prolonga por más de 30 días, debe realizarse ecografía renal para descartar nefrocalcinosis<sup>25</sup>.

La industria no ha podido igualar la relación que hay de 1.3:1 entre ácidos grasos poliinsaturados /saturados de la leche humana cuya importancia clínica es contribuir en la absorción de calcio y fósforo. La caseína, contribuye al transporte de calcio, y aminoácidos para fines estructurales a nivel celular<sup>26</sup>. En la leche materna los niveles se alcanzan dando un suplemento adicional a la madre; en forma exógena se adquiere por la acción del sol y de rayos ultravioleta. La relación de calcio fósforo en la leche materna es de 1.2:2, cuya relación es útil en la absorción hasta de 75% del calcio, de esto depende la formación del tejido óseo en la infancia<sup>27</sup>. El magnesio se mantiene muy estable con el calcio en la leche humana lo que previene hipocalcemia en el recién nacido<sup>28</sup>.

Al ser inicialmente asintomática y asignológica, la OP puede ocasionar una disminución de la talla en la infancia y adolescencia, y por ende en la talla final<sup>29</sup>.

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición recomienda una ingesta diaria de fosfato de 184 -230 mg/kg/día en pacientes prematuros, que deben satisfacer los volúmenes de alimentación estándar de cualquiera de la leche materna fortificada comercialmente o fórmulas para prematuros<sup>30</sup>. Por otro lado la Organización Mundial de la salud en el 2006 recomendó ingesta total diaria de fosfato en recién nacidos prematuros de 95 a 143 mg/kg/día para los primeros 7 días, 238 a 361 mg/kg/día hasta el término y 323 mg / día (amamantado) o 836 mg/día (leche artificial) de plazo hasta 1 año, cabe señalar, sin embargo, que las directrices de la OMS fueron escritas para los prematuros que pesan más de 1.000 g al nacer y no hay gran evidencia para recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer.<sup>31,32</sup> Se recomienda proporcionar a todos los niños prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación con un suplemento de fosfato oral de 0,5 mmol por kilogramo dos veces al día desde el establecimiento de la alimentación enteral hasta el alta, con la dosis de fosfato ajustada para mantener la concentración de fosfato en plasma entre 1,8 y 2,6 mmol/l. El suplemento se da como una dosis oral solución que contiene 1 mmol/ml de fosfato ácido de potasio (Productos Especiales Ltd, Surrey, Reino Unido). Se sugiere aumentar el contenido de fosfato de líquidos por vía parenteral en los recién nacidos con intolerancia de suplementos orales o alimentación parenteral prolongada. La Academia Americana de Pediatría recomienda una suplementación de la leche humana en pacientes prematuros menores de 1000 g con 70-90mg/dl de calcio y 35 a 45 mg/dl de fósforo. Y para los prematuros con peso de entre 1000 y 1500 g aportes de 200 mg/kg/día y 100 mg/kg/día respectivamente, además de aporte de vitamina D de 400-1000 UI/día, dependiendo del estado metabólico del paciente<sup>33,34</sup>.

Por todas sus patologías simultáneas, por lo general, el paciente prematuro, se mantiene restringido de estimulación física y sensorial para mantener la estabilidad y reducir estrés posnatal. El resultado de esta inactividad y la dificultad en el suministro de minerales adecuados ocasionan una inadecuada estimulación del

metabolismo óseo por lo que en algunos estudios recomiendan fisioterapia como tratamiento preventivo de la osteopenia, al aumentar la actividad de los osteoblastos. La fisioterapia con movimientos pasivos con resistencia moderada al final de la flexión, y extensión de la articulación ocasionan elevación de niveles de calcio intracelular, aumento de la expresión de factores de crecimiento. Por ello, se recomiendan 5-15 minutos al día de fisioterapia. Se ha demostrado un aumento de la densidad ósea, así como el aumento de peso por día con esta actividad<sup>35</sup>.

El presente trabajo responde a dos inquietudes fundamentales: los recién nacidos de este hospital, en especial los extremadamente prematuros, suelen tener estancias muy prolongadas en la UCIN y la OP no aparece como diagnóstico ordinario en estos bebés. De ahí nuestra primera inquietud, conocer la verdadera incidencia de la enfermedad durante su estancia en este servicio; por otro lado, quisimos explorar otras alternativas que, de demostrarlas, nos permitieran identificar la población en riesgo de desarrollar la enfermedad y que no han sido planteadas en publicaciones nacionales o extranjeras; de esta forma, nos propusimos no solo darle seguimiento a los valores séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, sino explorar algunas relaciones urinarias que nos permitieran identificar cómo están excretando estos prematuros el calcio y el fósforo en la orina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, y comparativo que abarcó de marzo del 2013 a diciembre del mismo año. Se incluyeron todos los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación, nacidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Se excluyeron los pacientes con malformaciones mayores, ó del tejido óseo y genitourinarias y se eliminaron los egresados de la UCIN antes de completar 4 semanas de vida y los que no contaron con los estudios paraclínicos completos para corroborar (o descartar) el diagnóstico de OP.

Con base en la prevalencia de prematuros en el servicio, explicada en la introducción y tomando como base los recién nacidos de pretérmino menores de 34 semanas, considerando una población de 70 recién nacidos prematuros moderados y extremos, de acuerdo con la prevalencia de la enfermedad se aplicó la fórmula para obtener una prevalencia mínima de la enfermedad<sup>37</sup> con lo que resultaron 16 pacientes. Ya que este estudio se inició con fines de titulación, se realizó el corte al mes de diciembre por lo que se trata de un reporte preliminar, teniendo en cuenta que no se ha concluido el estudio.

Los días 7, 14, 21 y 28 de vida se recolectaron muestras sanguíneas para analizar niveles séricos de fosfatasa alcalina, calcio, albúmina y fósforo. No se extrajo ninguna cantidad extra de volumen sanguíneo ni fue necesario ningún procedimiento extra de veno punción para fines de la investigación pues se aprovechó la rutina de la química sanguínea semanal del servicio. A nivel perineal se colocó una bolsa colectora y se obtuvo una muestra urinaria única en los días ya mencionados para determinación de la creatinina, calcio y fósforo urinarios y obtener las relaciones CaU/CrU y PO4U/Cr U. Esta muestra urinaria no es rutina de estudio del paciente prematuro en UCIN, y el colocar una bolsa colectora en la región perineal se considera riesgo menor al mínimo. El protocolo fue presentado en y aprobado por los Comités de Investigación y Ética para la Investigación del hospital.

Se utilizaron tubos microtainer color amarillo para recolección de muestras sanguíneas y en el laboratorio, después de centrifugarse, se analizó el suero en un

equipo Chemistry Analyzer, de Siemens Medical Solution, por espectrofotometría. Las muestras de orina se recolectaron y se analizaron en el mismo equipo.

Las variables se descargaron en una hoja de recolección de Excel. Para el análisis de datos se utilizaron medidas no paramétricas de tendencia central como media aritmética y desviación standard. Con la misma base de datos y en Excel, se realizaron las gráficas. Para el análisis de los resultados de las muestras séricas (calcio, fósforo y fosfatasa alcalina), se realizó prueba ANOVA para comparar las determinaciones de las 4 muestras semanales, y lo mismo para las relaciones CaU / CrU y PO<sub>4</sub>U / CrU. A este último, se le dio también tratamiento estadístico con la prueba de Kruskal Wallis. Finalmente, se aplicó "t de Student" para comparar los niveles de estas variables entre prematuros sin o con Osteopenia.

## RESULTADOS:

Fueron 21 pacientes menores de 34 semanas, de los que uno se eliminó por expediente incompleto, y cuatro por egreso antes de los 28 días. De los 16 pacientes, 11 fueron de género femenino (68.7%) y 5 del masculino (31.25%), con las características demográficas, descritas en gráfica No.1, que incluye dos factores de riesgo identificados, el ayuno prolongado y la duración de nutrición parenteral.

La incidencia de OP en nuestro grupo de estudio fue de 31.2%. La incidencia en menores (4 pacientes) y mayores (8 pacientes) de 1000 g, se observa en la gráfica No. 2.

Los parámetros bioquímicos del Ca, Fósforo y FA séricos en los días 7, 14, 21 y 28 se describen en las gráficas No. 3, 4 y 5, respectivamente. En ellas, se observa que hay diferencia estadística entre pacientes con y sin osteopenia para el fósforo a partir del día 14, así como con la fosfatasa alcalina.

En la gráficas No. 6 y 7 se reportan las relaciones entre CaU/CrU y PO<sub>4</sub>U/CrU. En ambas se encontró una significancia estadística entre pacientes que posteriormente desarrollaron vs los que no desarrollaron OP. Cabe señalar que para la relación PO<sub>4</sub>U/CrU se decidió aplicar la prueba de Kruskal Wallis.

El 80% de los pacientes tuvieron como diagnósticos agregados, Síndrome de Dificultad respiratorio tipo I y Displasia Broncopulmonar, 60% cursaron con al menos un cuadro infeccioso sistémico.



## **ANALISIS:**

En su publicación, J. Jiménez<sup>22</sup> reporta que la OP se presenta en el 50% de los menores de 1000 g. En el presente estudio, la incidencia es mayor, de 75%. Esto puede deberse a varios factores que consideramos a continuación.

Ayuno prolongado. Mientras que la tendencia actual se inclina a una alimentación temprana, es decir dentro de los primeros 4 días de vida, tal como se describe en la guía "Clinical Practice Guideline for the Management of Feeding in Monash Newborn"<sup>36</sup>, nuestra población solo en un tercio de los casos recibe alimentación enteral desde esa etapa. Esta guía cita que dar vía oral después de 4 días debe considerarse como alimentación enteral tardía. El 38% de nuestra población recibe alimentación enteral temprana, mientras que 62% está recibiendo alimentación enteral tardía. Los efectos nocivos de esto, es la imposibilidad del neonato prematuro de reabsorber el calcio a nivel intestinal tal y como explicamos al principio de este trabajo.

La NP prolongada es otro factor que encontramos en nuestra investigación aunque desde el punto de vista estadístico no mostro significancia se observa mayor días de NP en pacientes que desarrollaron OP. En efecto, S.Watts y cols<sup>32</sup>, en vez de Gluconato de calcio, utilizan fosfasfatos orgánicos; y, además, utilizan aportes de fosfato vía oral, una vez establecida la vía enteral. En la UCIN de este hospital, los neonatos no reciben fosfatos intravenosos y cantidades muy por debajo de las recomendadas, de vitamina D.

Medicamentos, tales como esteroides, metilxantinas y diuréticos, por su acción secundaria a nivel renal al provocar hipercalciuria, son considerados como fármacos que inciden en la génesis de la OP. A todos los neonatos prematuros en esta UCIN, se les indican estos medicamentos a intervalos de y por tiempo generalmente prolongado, lo que podría significar como un importante factor de riesgo.

Tampoco se tiene establecida una rutina en el servicio de Medicina Física temprana, tal como lo describe C. Morales y cols.<sup>35</sup> en su trabajo. En este estudio, los investigadores observaron y concluyeron que la terapia física basada en ejercicios pasivos de flexión,

extensión y rotación de las extremidades y articulaciones desde etapas tempranas, favorecen la mineralización de los huesos y la ganancia de peso diario.

Pero nuestro aporte que consideramos fundamental y que hasta el momento aparentemente no ha sido reportado por investigadores nacionales o extranjeros, es el probable reconocimiento precoz del prematuro que eventualmente desarrollará OP, a través de una muestra única semanal de orina para calcular la relación de calcio y fósforo urinarios con la creatinina urinaria. Como pudimos demostrar, los pacientes que al final desarrollaron OP, tuvieron desde el día 7, una excreción anormal de calcio en la orina que se reflejó con un franco aumento de la relación CaU/CrU, muy por arriba de los otros neonatos y por arriba de los valores de referencia de la literatura que se consideran normales (0.75-0.76)<sup>23</sup>. Estamos conscientes que la relación del PO<sub>4</sub>U/CrU no se puede aún tener en cuenta como base, puesto que no hay valores de referencia en la literatura; sin embargo, nuestros hallazgos al comparar niños con y sin OP, mostraron una menor excreción de fósforo en la orina en aquéllos prematuros que, al final, desarrollaron la enfermedad, lo que nos sugiere plantear que estos dos sencillos estudios paraclínicos pueden ser fundamentales para establecer la posibilidad de riesgo elevado para desarrollar OP, desde etapas tan tempranas como los 7 y 14 días de vida.

Consideramos que este hallazgo es de enorme importancia y fundamental pues establecer esta rutina de plan de estudio permitiría que el médico responsable del tratamiento de los neonatos prematuros de la UCIN pudiera actuar con medidas preventivas tempranas, quizá aumentando la dosis de vitamina D, un inicio más temprano de la vía enteral, así como utilizar fosfato de K como alternativa para nutrición parenteral y con esto aumentar aporte de fósforo a nuestros pacientes; asimismo, iniciar fosfato vía enteral una vez establecida la alimentación enteral, e incluir de forma rutinaria apoyo de fisioterapia de 5-15 minutos diarios en todo paciente prematuro estable, y con esto aumentar la acreción ósea y la ganancia de peso por día. Revalorar el uso de diuréticos y esteroides en cada paciente y minimizar su uso al indispensable. Fomentar más el uso de lactancia materna así como el uso de fortificadores.

## **CONCLUSIONES:**

Aunque el presente trabajo es solo un reporte preliminar, y por ende, sería prematuro establecer conclusiones, consideramos importante hacer las siguientes observaciones:

1. La incidencia de OP es mayor en los prematuros de esta UCIN que lo reportado en la literatura en pacientes menores del 1000 g.
2. La FA parece que puede identificarse en su tendencia anormalmente ascendente desde los 14 días de vida, permitiendo anticiparse al ulterior desarrollo de OP.
3. Se identificaron factores de riesgo, a saber: alimentación enteral tardía, y nutrición parenteral prolongada, amén del nulo aporte de fosfatos y la falta de intervención temprana de Medicina Física.
4. Las relaciones de  $\text{CaU/CrU}$  y  $\text{PO}_4\text{U/CrU}$  parecen ser herramientas útiles que permitirían identificar al prematuro que tiene amplias posibilidades de desarrollar OP.

## BIBLIOGRAFIA:

1. M. Gómez, C, Danglot-Banck, M. Aceves-Gómez. Clasificación de los niños recién nacidos Rev Mex Pediatr 2012; 79: 32-39.
2. Grandi C, Larguía M. Contribución de prematuridad extrema, moderada y leve a la mortalidad prenatal. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 2003; 22: 11 – 15.
3. J Tucker , Mc Guire. Epidemiology of preterm birth. BMJ 2004; 329: 675 - 678.
4. Hollier LM. Preventing preterm birth: what works, what doesn't. Obstet Gynecol Surv 2005; 60: 124 - 31.
5. M. Olmo, Cardiel-Marmolejo LE, Reynoso E, y cols. Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex 2003; 66: 22 - 28.
6. M. Gómez, C, Danglot-Banck, M. Aceves-Gómez. Osteopenia del prematuro. Rev Mex Pediatr 2012; 79; 32-39.
7. G.L Kimberly,JP Choherty. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional. Prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para su edad gestacional. En Manual de Cuidados Neonatales. 4ª ed. Ed Choherty, Barcelona 2005: 50-66.
8. Lothe A, et al. Metabolic disease of prematurity and secondary hiperparathyroidism. J Pediatr & Child health 2011; 47: 550 - 553.
9. Molina-Font JA. Nutrition and fetal growth. Early Hum Develop 1998; 53: 51 -60.
10. Molina JA, Bayés R, Narbona E. Raquitismo del prematuro. Pasado y presente. Arch Pediatr 1989; 40: 353 - 382.
11. Vento M, Moya M, Domenech E. Deprivación del calcio dietario a la rata gestante: Valoración de la repercusión en el esqueleto materno y fetal. An Esp Pediatr 1988; 28: 241- 245.
12. Namgung R, Tsang RC, Specker BL y cols. Reduced serum osteocalcin and 1.25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for-gestational-age infants: evidence of decreased bone formation rates. J Pediatr 1993; 122: 269 - 275.

13. Narbona E, Bayés R, Molina JA. Osteocalcin blood levels as indicator of bone turnover in perinatal growth. In: Cosmi E, Renzo EC, eds. XI European Congress of Perinatal Medicine. Roma: CIC Edizioni Internazionali, 1989: 839-843.
14. Namgung R, Tsang RC, Specker BL, y cols. Low bone mineral content and high serum osteocalcin and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> in summer-versus winter-born infants: an early fetal effect ?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 220 - 227.
15. J Rigo, C. Pieltain<sup>1</sup>, B Salle y cols. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Journal Compilation C 2007 Foundation Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica* 2007; 96: 969 – 974.
16. Fraser DR. Physiology of vitamin D and calcium homeostasis. *Nestlé Nutrition Workshops Series* 1991; 21: 23-34.
17. Koo WWK, Tsang RC. Calcium, magnesium, phosphorus, and vitamin D. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, eds. *Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 135-155.
18. E. Narbona, F. Contreras, R. Pérez. F. Metabolismo fosfocálcico en el periodo neonatal. Hospital Universitario San Cecilio Granada, Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
19. Ros Pérez P. Urgencias endocrinológicas en Pediatría. *Protoc diagn Ter Pediatr*. 2011; 1: 268 - 83.
20. J. Jimenez. Osteopenia del prematuro. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77: 290 – 292.
21. Namgung R, Tsang RC, Specker BL y cols. Reduced serum osteocalcin and 1.25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for-gestational-age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr* 1993; 122: 269 - 275.
22. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, y cols. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000 ; 27 : 147-70
23. M. Catache, C. Leone. Role of plasma and urinary calcium and phosphorus measurements in early detection of phosphorus deficiency in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 2003; 92: 76 - 80.

24. Robert J, Tinnion and Nicholas D Embleton. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2012; 97: 157–163.
25. Litmanovitz I, Dolfin T, Arnon S y cols. Assisted exercise and bone strength in preterm infants. Calcif Tiss Int 2007; 80: 39 – 43.
26. Reyes Vázquez H, Martínez González A. Lactancia Humana. Bases para lograr su éxito. 1ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2011: pp 80 - 6.
27. López Alvarez MJ. Proteins in human milk. Breastfeed Rev 2007;15: 5 - 16.
28. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. J Am Coll Nutr 2008; 27: 690 - 701.
29. Lönnerdal B, Kelleher SL. Micronutrient transfer: infant absorption. Adv Exp Med Biol 2009; 639: 29 - 40.
30. M Fewtrell. Early nutrition and bone health in preterm infants. Am J Clin Nutr 2011; 94(suppl): 1870S – 3S.
31. Edmond K, Bahl R (2006) Optimal feeding of low-birth-weight infants. Technical review. World Health Organization (WHO). [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9789241595094\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9789241595094_eng.pdf).
32. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/lifestages/children/childrenref.html>
33. S.Watts, H. Mactier, J. Grant. Is additional oral phosphate supplementation for preterm infants necessary?: an assessment of clinical audit. Eur J Pediatr 2013; 172: 1313 – 1319.
34. V.V. Khadilkar, A.V. Khadilkar y S. Joshi. Bone Disease In Preterm. Indian J of Pediatr.2007;14; 54 - 60.
35. C. Moraes, C. Silveira y cols. Physical Therapy Reduces Bone Resorption and Increases Bone Formation in Preterm Infants. Am J Perinatol 29; 8: 573 - 578.
36. [http://www.monashhealth.org/icms\\_docs/929\\_Feeding\\_guideline.pdf](http://www.monashhealth.org/icms_docs/929_Feeding_guideline.pdf)
37. Enric Mateu 1, Jordi Casal. TAMAÑO DE LA MUESTRA. Rev. Epidem. Med. Prev. 2003; 1: 8-14.

**ANEXOS:**

**GRAFICA 1. Características Demográficas y factores de Riesgo. (OP = Osteopenia del prematuro)**

Pacientes	Días de Estancia Intrahospitalaria
Todos	51
Con OP	68.4
Sin OP	44.0

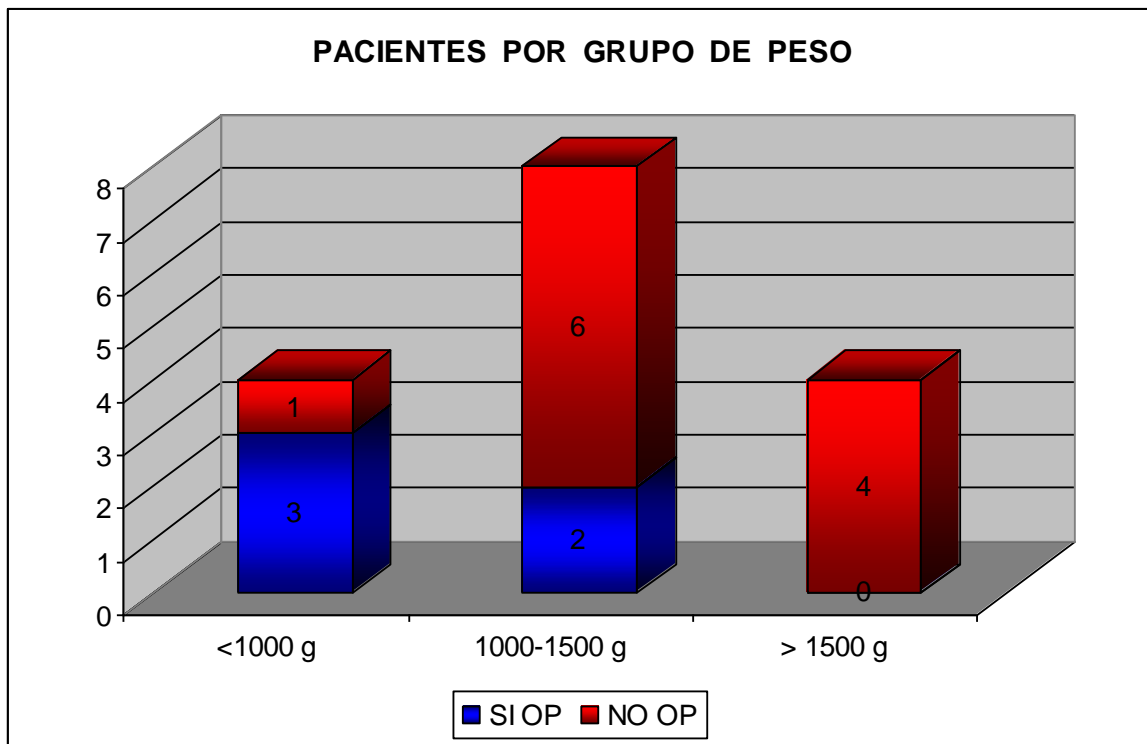
Pacientes	Semanas de Gestación
Todos	30.84
Con OP	29.54
Sin OP	31.43

Pacientes	Peso en gramos
Todos	1280.31
Con OP	1029.00
Sin OP	1394.55

Pacientes	Días de Nutrición Parenteral
Todos	23
Con OP	32
Sin OP	18.82

Pacientes	Días de Ayuno
Todos	9.25
Con OP	13.8
Sin OP	7.18

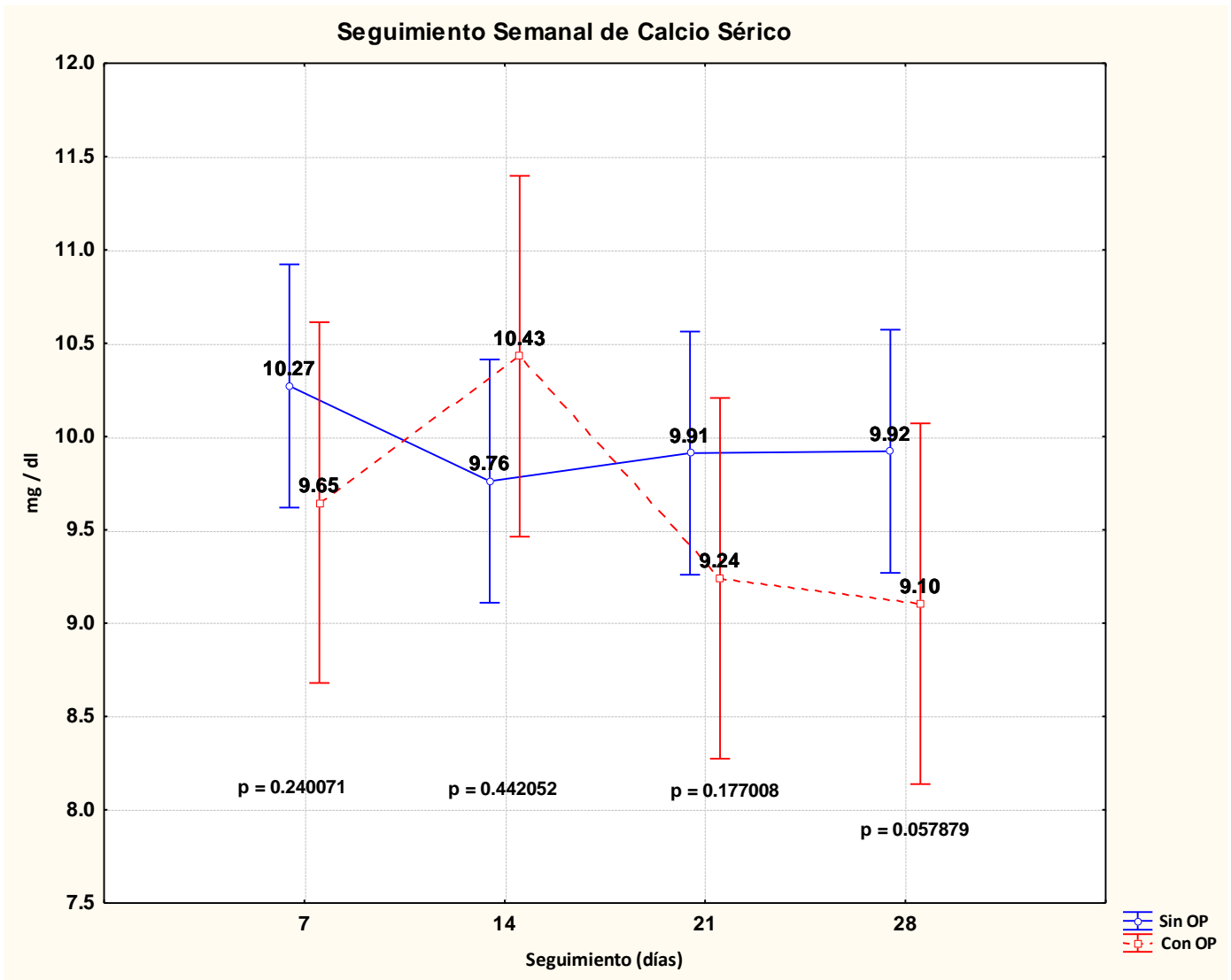
**GRAFICA 2.**



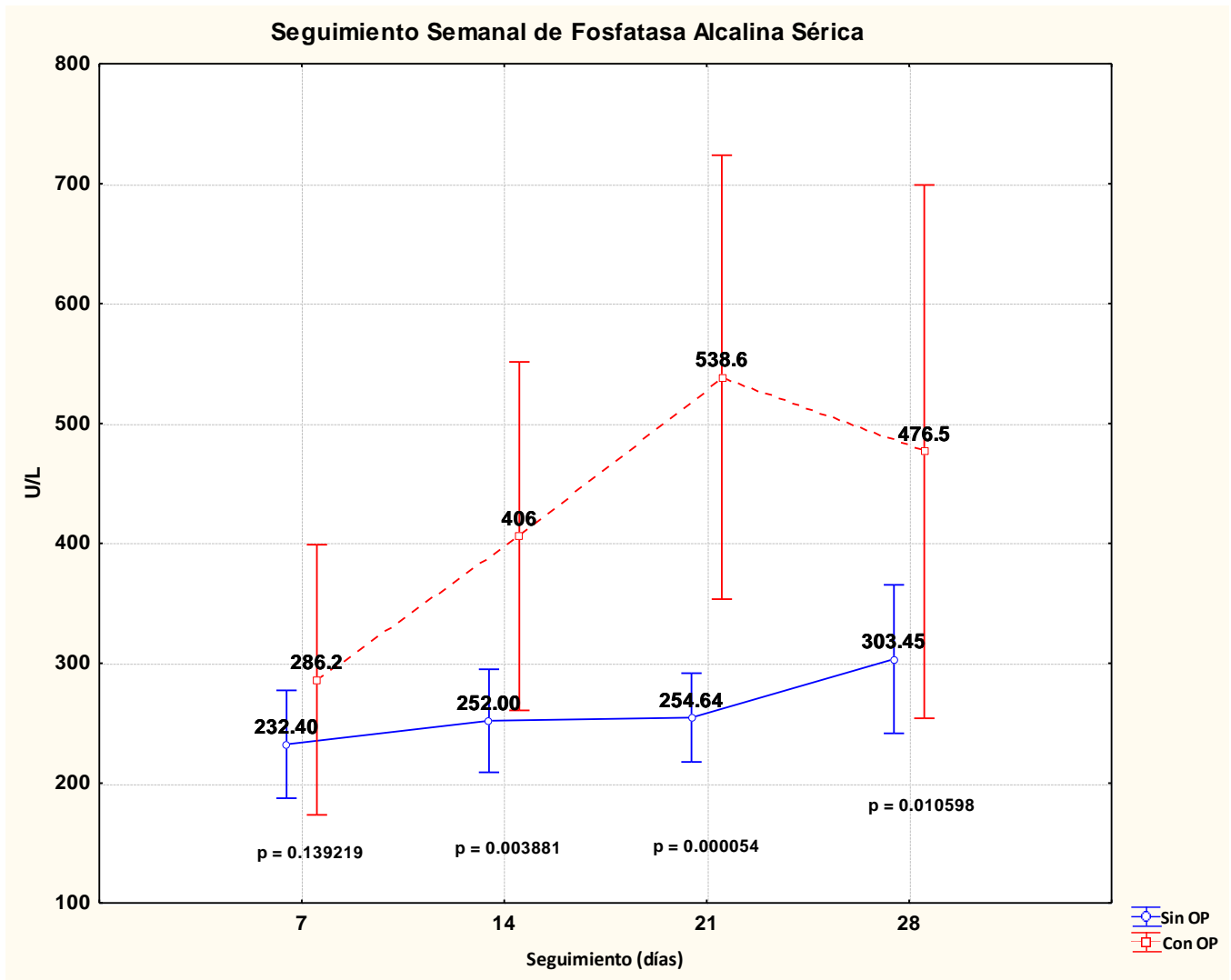
El 75% de los menores de 1000 g desarrollaron osteopenia del prematuro (OP) y el 25% de los que pesaban entre 1000-1500 g.



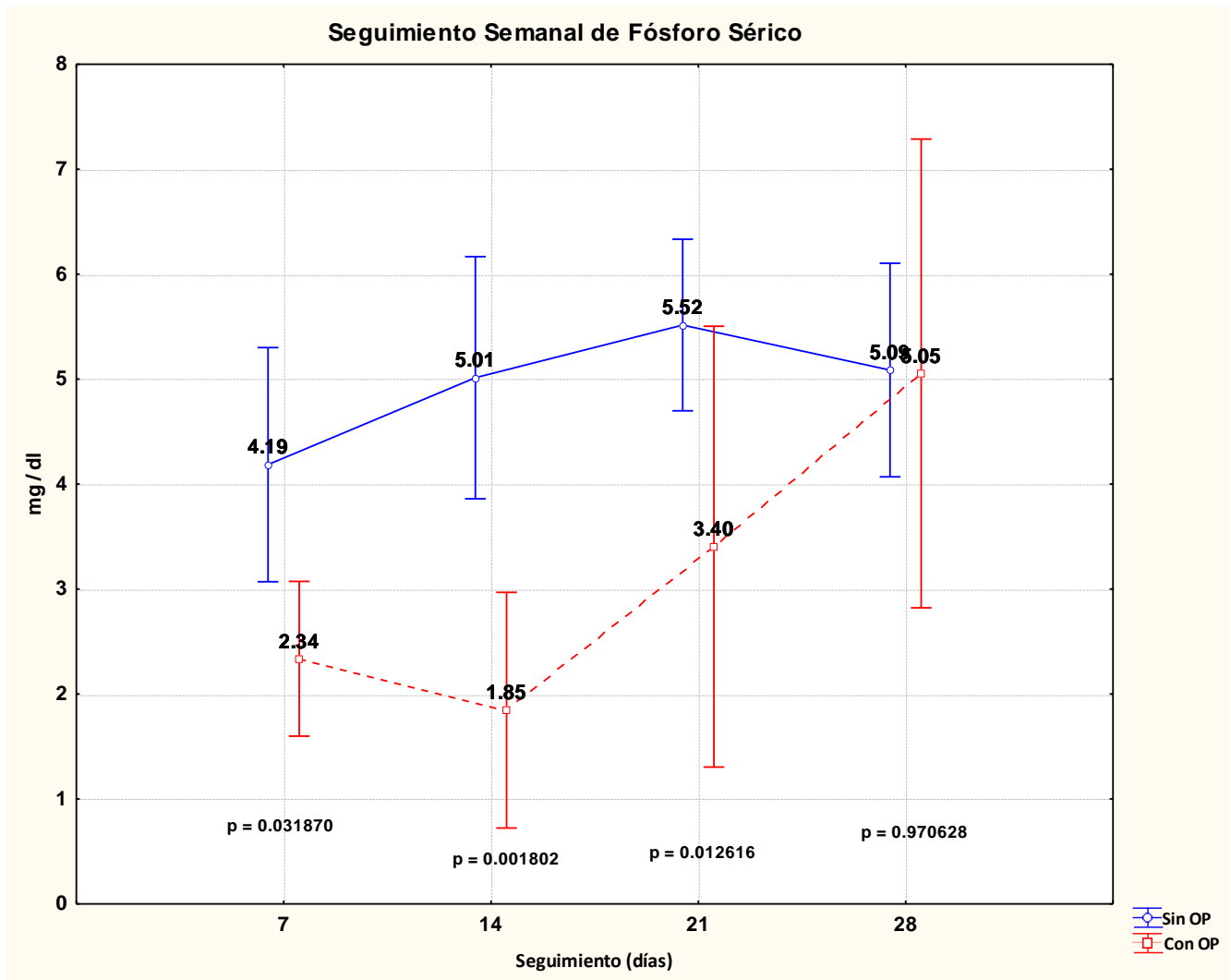
GRAFICA 3.



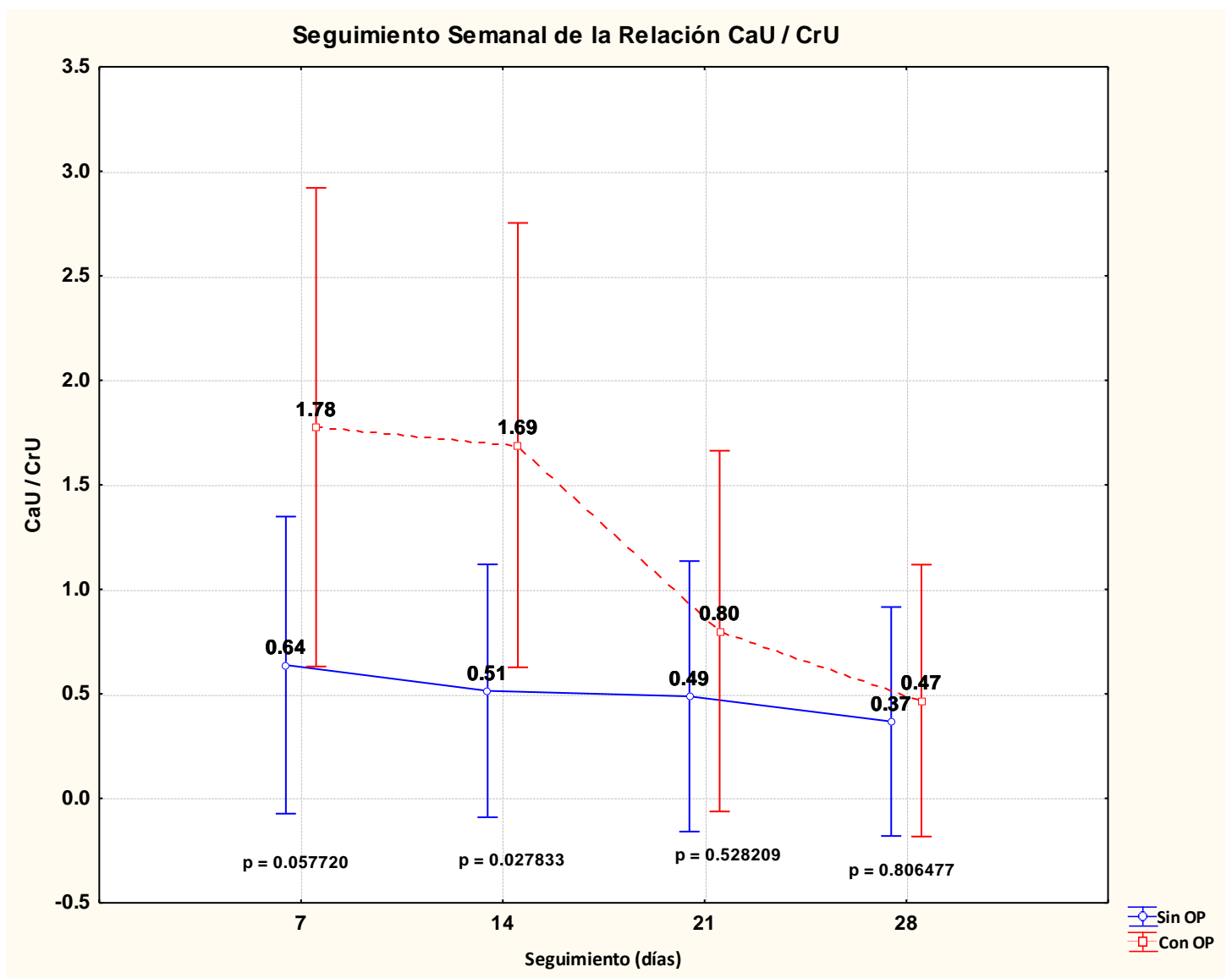
GRAFICA 4.



GRAFICA 5.



GRAFICA 6.



**GRAFICA 7.**

Seguimiento Semanal de la Relación PO4 U / CrU

