



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA DEL
PREMATURO."**

No. DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 375.2022

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:

MARÍA BEATRIZ MARTÍNEZ RÍOS

ASESOR DE TESIS:

DRA. MONICA ROMERO MACIAS

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA DEL
PREMATURO.”.

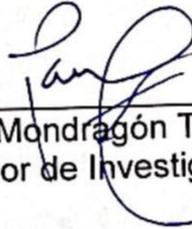
No. DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 375.2022

AUTORIZACIONES



Dra. Denisse Añorve Bailón

Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación



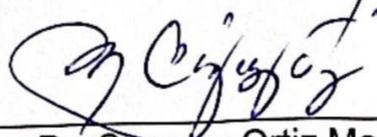
Dr. José Aceves Chimal

Encargado de la coordinación de Enseñanza



Dra. Monica Romero Macias

Jefe de servicio



Dr. Cazarez Ortiz Manuel
Profesor Titular del Curso



Dra. Monica Romero Macias
Asesor de Tesis

1. Resumen	4
2. Abreviaturas	6
3. Introducción	7
3.1 Definición	7
4. Antecedentes	8
4.1 Epidemiología	10
4.2 Factores de riesgo	11
4.3 Fisiopatología	12
4.4 Diagnóstico	13
4.5 Tratamiento	16
4.6 Complicaciones	17
4.7 Pronóstico	17
4.8 Prevención	18
5. Planteamiento del problema	18
6. Justificación	19
7. Objetivos	20
7.1 Objetivo General	20
7.2 Objetivos Específicos	20
8. Hipotesis	20
9. Material y métodos	20
9.1 Criterios de inclusión	23
9.2 Criterios de exclusión	23
9.3 Tipo de muestreo	24
10. Aspectos éticos	24
11. Resultados	25
12. Discusión	36
13. Conclusiones	38
14. Sugerencias	39
15. Referencias	40

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD METABÒLICA ÒSEA DEL PREMATURO.”

1.RESUMEN

Título:Factores de riesgo asociados a enfermedad metabòlica òsea del prematuro.

Autores: Macias Romero M., Martinez Rios M.B.

Introducción: La enfermedad metabòlica ósea (EMO) del recién nacido prematuro (RNP) es una complicación de origen multifactorial que ha ido en aumento como consecuencia de la disminución progresiva de la mortalidad.¹ De acuerdo con el reporte de nacimientos prematuros de la organización mundial para la salud, 10% de los nacimientos del mundo suceden antes de la semana 37 de gestación.² La EMO puede presentarse hasta en 30% de los infantes que nacen antes de la semana 28 de gestación caracterizada por reducción del tejido osteoide, del componente mineral óseo y alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfo-cálcico. En el neonato estas alteraciones pueden obedecer a varias condiciones fisiopatológicas durante el embarazo o al nacimiento, pero los factores de riesgo para el desarrollo de EMO presentan variaciones en la literatura médica, asumiendo algunos autores, que estas podrían obedecer a condiciones étnicas, culturales y de atención médica gestacional.

Objetivo: Determinar el riesgo de los factores asociados al desarrollo de EMO del prematuro.

Método: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles, que incluyó a todos los neonatos prematuros durante su estancia en la UCIN del CMN 20 de Noviembre del 1 de enero de 2017 a diciembre de 2021. Los casos con EMO serán pareados por sexo, edad y peso al nacimiento.

Análisis de datos: Se utilizará el programa estadístico SPSS v28.0 para sistema operativo Windows.

Resultados: Muestra no pareada 1:2 con 18 RNP con EMO y 36 RNP sin la enfermedad, con una media de 30 semanas de gestación y una media de peso al nacimiento de 1120g, 31.5%

corresponden al sexo masculino y 31.5% al sexo femenino, 40.7% recibieron esquema de maduración pulmonar, 53.7% recibieron nutrición parenteral mayor a 4 semanas, en 74.1% se administro diurético mas de 4 semanas, en 72.2% de casos se utilizaron metilxantinas, T de student ($p 0.012$) entre las variables peso al nacimiento y EMO.

Conclusiones: Se descarta la hipótesis de trabajo, pues no todos los factores de riesgo son mayores de 3, en cambio también hay factores de riesgo menores de 3.

Palabras Clave: Enfermedad metabòlica òsea, prematuro, factores de riesgo, UCIN.

ABSTRACT

Title: risk factors associated with metabolic bone disease of prematurity

Introduction: Metabolic bone disease (MBD) of the premature newborn (PNB) is a complication of multifactorial origin that has been increasing as a consequence of the progressive decrease in mortality.¹ According to the report of premature births of the world organization for the health, 10% of births in the world occur before the 37th week of gestation.² EMO can occur in up to 30% of infants born before the 28th week of gestation, characterized by a reduction in osteoid tissue, bone mineral component and biochemical alterations of phosphorus-calcium metabolism. In the newborn, these alterations may be due to various pathophysiological conditions during pregnancy or at birth, but the risk factors for the development of EMO present variations in the medical literature, with some authors assuming that these could be due to ethnic, cultural, and family conditions. gestational medical care.

Objective: determine the risk factors associated with the development of EMO in premature infants.

Method: A case-control study will be carried out, which will include all premature neonates during their stay in the NICU of CMN 20 de November from January 1, 2017, to December 2021. Cases with EMO will be matched by sex., age and weight at birth. The following variables will be recorded:

Data analysis: The statistical program SPSS v28.0 for Windows operating system will be used.

Results: Non-paired sample 1:2 with 18 PNB with EMO and 36 PNB without the disease, with a mean of 30 weeks of gestation and a mean birth weight of 1120g, 31.5% correspond to the

male sex and 31.5% to the female sex. , 40.7% received pulmonary maturation scheme, 53.7% received parenteral nutrition for more than 4 weeks, in 74.1% a diuretic was administered for more than 4 weeks, in 72.2% of cases methylxanthines were used, Student's T (p 0.012) between the weight variables at birth and EMO.

Conclusions: The working hypothesis is ruled out, since not all risk factors are greater than 3, instead there are also risk factors less than 3.

Authors:Macias Romero M.,Martinez Rios M.B.

Key Words: Metabolic bone Disease, premature, risk factors, NICU.1.

2. ABREVIATURAS

RN: Recién Nacido

RNPT: Recién Nacido Pretérmino

PEB: Peso Extremadamente Bajo

SDG: Semanas De Gestación

EMO: Enfermedad metabólica ósea

VEU: Vida extrauterina

Ca: Calcio

P: Fosforo

FA: fosfatasa alcalina

3.INTRODUCCIÓN

3.1 Definición

La Enfermedad Metabólica Ósea (EMO) del Recién Nacido Pretérmino (RNP) es una complicación de origen multifactorial que ha ido en aumento a consecuencia de la disminución progresiva de la mortalidad neonatal. Es una complicación propia de la prematuridad y se caracteriza por reducción del tejido osteoide y del componente mineral óseo y por alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfocálcico, propiciada por varios factores nutricionales y biomecánicos como el déficit de nutrientes, la inmovilización y la nutrición parenteral prologadas y el empleo de medicaciones antagónicas con el metabolismo óseo.¹

La incidencia de esta patología era similar o mayor a la actual, la disminución progresiva de mortalidad en los últimos años y la mayor experiencia clínica, han hecho que hoy en día la búsqueda sistemática de la osteopenia o EMO del prematuro sea una practica clínica habitual en los centros con experiencia en neonatología.^{2,3}

El periodo de mayor desarrollo del esqueleto es durante la vida fetal, fundamentalmente al final del tercer trimestre.² El neonato que nace prematuramente se ve privado de estas aportaciones necesarias para la mineralización ósea adecuada.⁵ Además, la afectación de la placenta de forma crónica altera el transporte de fosfato, que puede condicionar la osteopenia de los niños con restricción del crecimiento.^{4,7}

Afecta a algo más de la mitad de los recién nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional y con peso de los recién nacidos menor a 1,000 g y en uno de cada 4 a 5 menores de 1,500 g.⁸ está estrechamente asociada con la edad gestacional, el tipo de alimentación con retraso de los aportes enterales y con la gravedad del proceso total.⁸ el riesgo de afectación ósea es mayor en los prematuros en situación clínica grave, siendo común la historia de prematuridad extrema con muy bajo peso.⁹

La patología se desarrolla generalmente a partir de las 4 semanas de vida, con amplia variabilidad clínica, desde formas leves asintomáticas, hasta el clásico raquitismo, favorecedor de múltiples fracturas y alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, si la desmineralización es grave.¹ Ninguno de los parámetros puede considerarse de forma aislada como marcador de EMO, aunque el más empleado es la fosfatasa alcalina sérica.¹

La EMO se caracteriza por reducción del tejido osteoide, del componente mineral óseo y alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfo-cálcico. En el neonato estas alteraciones pueden obedecer a varias condiciones fisiopatológicas durante el embarazo o al nacimiento, pero los factores de riesgo para el desarrollo de EMO presentan variaciones en la literatura médica, asumiendo algunos autores, que estas podrían obedecer a condiciones étnicas, culturales y de atención médica gestacional.

Proponemos la presente investigación para conocer el riesgo de las características del RNP para desarrollar EMO e identificar alternativas de prevención que reduzcan la incidencia y complicaciones de esta EMO.

4. ANTECEDENTES

La EMO del prematuro, es una enfermedad que resulta de la desmineralización de los huesos que se desarrolla en las primeras 6 -12 semanas postnatales, cuyo origen es multifactorial, progresiva y en ocasiones puede causar fracturas.⁴ Es un problema relativamente frecuente en la evolución del prematuro, cuya incidencia y gravedad es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer, pudiéndose encontrar en el 30% de neonatos menores de 1,500 gramos y hasta en el 50% de los menores de 1,000 gramos que no han recibido tratamiento preventivo.⁸ Se han identificado factores de riesgo que se asocian a una mayor probabilidad de padecer esta enfermedad como el bajo contenido mineral óseo y el escaso depósito que tienen al nacimiento.⁵ Otras causas son la alimentación parenteral prolongada que no aporta los requerimientos necesarios de calcio y fósforo, la utilización de medicamentos que producen hipercalciuria como la furosemida y las metilxantinas, el uso prolongado de mineralocorticoides que disminuyen el número y la actividad de los osteoblastos, la absorción intestinal disminuida del calcio, que conduce a un aumento sustancial de la hormona paratiroidea produciendo activación de los osteoclastos.¹ Las nefropatías perdedoras de fósforo como la acidosis tubular, además de la BDP Displasia bronco-pulmonar.¹ Escaso aporte de minerales (principalmente el fósforo) que se recibe en las primeras semanas, especialmente si tienen lactancia materna exclusiva no fortificada.¹

Existe una falta de consistencia con respecto a la detección, tratamiento y la prevención óptimos de EMO.¹³ De manera alentadora, una encuesta realizada por Kelly et al. De proveedores estadounidenses en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de nivel 3 reveló que las prácticas estaban casi en línea.¹³ Sin embargo, no hubo consenso con respecto al diagnóstico y al momento de iniciar el tratamiento. La especificidad mejora cuando se usa ALP en combinación con los niveles de fósforo sérico.¹³ ALP>900 UI/l con niveles de fósforo sérico <5,6 mg/dl (<1,8 mmol/l) produce una sensibilidad del 100 % con una especificidad del 70 %.¹³ Dada la falta de consenso sobre la detección, Harrison et al. Han recomendado la medición semanal de calcio sérico, fósforo y fosfatasa alcalina.¹³

La estrategia primaria de prevención y tratamiento para EMO se basa en optimizar la nutrición, específicamente calcio, fósforo y vitamina D.¹³ Limitar la exposición prolongada a los medicamentos recetados comúnmente como los medicamentos que reducen aún más las reservas de minerales (por ejemplo, diuréticos de asa y metilxantinas) o aumentan la resorción ósea (por ejemplo, glucocorticoides) son igualmente importantes.¹³

La fortificación de la leche materna sigue siendo esencial para proporcionar una ingesta adecuada de minerales.¹³ Incluso las alimentaciones de 180-200 ml/día de leche humana no fortificada probablemente solo proporcionen 1/3 del nivel de acumulación de fósforo y calcio intrauterino.¹³ Dadas las importantes brechas de conocimiento con respecto a la detección, la prevención y las secuelas a largo plazo a medida que los bebés sobreviven a edades gestacionales cada vez más tempranas y con menor peso al nacer, esperamos se promueva investigación que genere evidencia sobre la cual refinar pautas para tal fin.¹³

4.1 Epidemiología

La incidencia actual de la enfermedad metabólica ósea se desconoce.¹ En los últimos estudios, se cifra en algo más de la mitad de los recién nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional o peso de recién nacido menor a 1.000 g; y en uno de cada 4-5 de los menores de 1.500 g.¹ Está estrechamente asociada con la Edad gestacional, el peso al nacimiento, el tipo de alimentación con retraso de los aportes enterales y con la gravedad del proceso total. Así, el riesgo de afectación ósea es mayor en los prematuros en situación clínica grave; siendo común la historia de prematuridad extrema con muy bajo peso.¹

Hace 2 décadas se estimaba que un 30% de los RN < 1.500 g y el 50% entre 600-1.000 g sin tratamiento preventivo presentaban esta enfermedad, siendo su incidencia mayor en casos de desnutrición, displasia broncopulmonar, nutrición parenteral (NPT) prolongada, uso prolongado de diuréticos, así como con la coexistencia de diferentes factores prenatales (lesión crónica placentaria, preeclampsia o corioamnionitis).³ A pesar de la mejora en la práctica clínica en esta población, la enfermedad metabólica ósea sigue siendo una causa importante de morbilidad en el recién nacido prematuros.³

De acuerdo al reporte de la organización de la salud (OMS) “born too soon: the global action report on preterm birth” publicado en 2012 se estima que 1 de cada 10 nacimientos en el mundo son prematuros. Además que el número de nacimientos prematuros ha incrementado en los últimos años, con incidencia mundial del 9.6%. en america latina se estimo para una tasa de nacimientos prematuros del 8% la cual incremento a 8.6%. En Mexico la cifra de partos prematuros fue de 7.3 por cada 100 nacimientos para el 2010. Cifras nada despreciables en cuanto a uno de los factores de riesgo más importantes para esta enfermedad.

4.2 Factores de riesgo

Existen factores que deben ser vigilados con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento temprano.⁴ Entre ellos se encuentran la prematuridad, relacionada con la brusca separación de la fuente fetal de minerales de las 24 a 32 semanas de gestación y su gran efecto sobre la mineralización ósea, que se manifiesta en menor reserva mineral, displasia broncopulmonar debido a un aumento de gasto energético, restricción de líquidos, tratamiento prolongado con diuréticos, uso de metilxantinas y falla respiratoria por déficit de fósforo, corticoides a dosis altas que han demostrado ser capaces de suprimir la actividad osteoblástica en humanos, la falta de estimulación mecánica que aumenta la resorción ósea y desmineralización, sepsis neonatal debido al incremento de las necesidades metabólicas e intolerancia enteral, nutrición parenteral prolongada que contenga elementos tóxicos para el hueso y falta de elementos esenciales para el desarrollo óseo, excreción exagerada de calcio por uso de furosemida o teofilina, déficit de vitamina D.⁴ La mayoría de los niños no manifiesta síntomas en etapas tempranas de la enfermedad.⁴

Se recolectó información en un estudio realizado en universidad de Miami sobre la asociación con algunas enfermedades como: broncodisplasia pulmonar, requerimiento de oxígeno por más de 28 días, uso de más de 2 semanas de diuréticos, anemia; requerimiento de transfusiones, retinopatía del prematuro, Persistencia de conducto arterioso; requerimiento de tratamiento médico o quirúrgico, hiperbilirrubinemia; requerimiento de fototerapia, síndrome colestásico; bilirrubina directa más de 2 mg/dl y persistente por más de 2 semanas, sepsis; hemocultivo positivo, Lesión renal aguda, crisis convulsivas; requerimiento de medicamento anticonvulsivante, vasopresores, neutropenia, trombocitopenia; requerimiento de transfusión plaquetaria, enterocolitis necrosante.⁵

El uso de metilxantinas el retraso en el inicio de vía oral, intestino corto, malnutrición materna, acidosis, patología cerebral también se asocia con enfermedad metabólica ósea.⁶

4.3 Fisiopatología

La embriología del hueso inicia tempranamente alrededor de la semana 6 después de la concepción, a partir de la condensación de las células mesenquimales, con la proliferación y diferenciación a través de precursores cartilaginosos y osificación progresiva. Estos procesos están fuertemente regulados por hormonas calcitrópicas, PTH, calcitonina y vitaminas (vit. D), y por el suministro nutricional y vascular adecuado.²¹ La formación del hueso comienza entonces a partir de células mesenquimales del embión humano, pasando por una forma de cartilago que luego se transformara en hueso. El cartilago se forma in situ por condensación del mesenquima local, el cual se condensa para formar centros de condricación, a partir de los cuales se diferenciarán condroblastos.²²

Existen tres tipos de cartilago: el cartilago hialino que es el más abundante, fibrocartilago y cartilago elástico. A través de dos procesos diferentes de osificación que son la endocondral y membranosa, el cartilago pasa a ser hueso.^{22,23,24} La mayoría de los huesos planos se originan a partir de cubiertas membranosas preexistentes por osificación membranosa, en la cual las células mesenquimatosas se diferencian directamente en osteoblastos y depositan matriz osteoide no mineralizada para después depositarse fosfato cálcico y los osteoblastos retenidos se convierten en osteocitos, y se organizan en láminas concéntricas para formar las osteonas²⁴ los huesos que se forman a partir de osificación membranosa son los huesos del cráneo, parte de mandíbula y la mayor parte de la clavícula.²³ Por otro lado, la osificación endocondral a diferencia de la membranosa, se desarrolla a partir de un molde ya preexistente. En el caso de las extremidades la osificación comienza al final del periodo embrionario y al nacer, la mayoría de las diáfisis están calcificadas.^{23,24}

La mineralización del hueso ocurre predominantemente en el tercer trimestre con el 80% de acreción mineral de calcio y fosforo.⁶ Los recién nacidos prematuros tienen deficiencia de estos minerales.⁶ La suplementación postnatal tiene factores limitantes de estabilidad en cuanto a nutrición parenteral, el retraso en el inicio de la vía oral, absorción y viabilidad de suplementos minerales vía oral.⁶ Aunado al uso de diurético de manera prolongada, uso de esteroides en enfermedad pulmonar crónica.⁶

El calcio es transportado activamente a través de la placenta por bombas de calcio en la membrana basal, con un gradiente 1:4.⁶ La placenta está asociada para convertir de 25

hidroxicolecalciferol a 1.25 dihidroxicolecalciferol.⁶ En fetos que tienen restricción del crecimiento por disfunción crónica placentaria pueden contar con enfermedad metabólica ósea por disrupción del transporte de calcio y fosforo.⁶ Los hijos de madres con corioamnionitis también pueden desarrollar enfermedad metabólica ósea.⁶

Después del nacimiento, al ligar cordón umbilical el suplemento de minerales y nutrientes se corta.⁶ Continuando con la misma demanda del hueso por contar con calcio por lo que rápidamente disminuye el calcio sérico y lleva a la estimulación de secreción de hormona paratiroidea. Esto llevado a cabo en las primeras 48 horas de vida extrauterina.⁶ existen factores que afectan la absorción de calcio, solubilidad, viabilidad, calcio cuantitativo y cualitativo, función enteral, niveles de vitamina D.⁶ el calcio se absorbe vía enteral dependiente de vitamina D. la absorción de recién nacido prematuro no es tan eficiente, esta combinación lleva a la reducción de suministro de calcio y fosforo.⁶ El suministro de fosforo regula la absorción y retención de calcio. Niveles elevados de fosforo en la dieta ayuda a la absorción de calcio.⁶ La inmovilidad en los recién nacidos prematuros enfermos no promueve la acreción mineral del hueso. Medicamentos como esteroides, diuréticos y cafeína estimula actividad osteoclastica que lleva a enfermedad metabólica ósea.⁶

4.4 Diagnóstico

La enfermedad metabólica ósea se caracteriza por cambios en la mineralización del sistema óseo a causa de un bajo contenido mineral en el hueso, y se considera inversamente proporcional al peso al nacimiento y la edad gestacional, por lo que su identificación en el recién nacido preamtuero es de vital importancia para manejo oportuno.²²

Se presenta generalmente entre las primeras 6 a 12 semanas de vida, es usualmente subclínica y la causa de su diagnóstico puede ser el desarrollo de fracturas patológicas, por otro lado, en la literatura se pueden encontrar datos de que la enfermedad puede comenzar a manifestarse desde la tercera semana de vida sin cambios radiológicos o bioquímicos alarmantes.²⁵

Es importante identificar factores de riesgo como los ya mencionados para prevención de esta enfermedad. Aunado a los marcadores bioquímicos para monitoreo de pacientes en riesgo como: Perfil semanal de marcadores óseos: fosfatasa alcalina total (FA >500IU/L) y fosforo (P <

1.8 mmol/l o 5.6 mg/dl) si se tienen dichos parámetros alterados se recomienda evaluar la reabsorción tubular de fósforo.¹

De acuerdo a la evolución del prematuro en su estancia en UCIN y a la sospecha del desarrollo de enfermedad metabólica ósea del prematuro se debería hacer el diagnóstico. La expresión de esta se cuantifica en el hueso a través del análisis de la densidad ósea.¹⁴ La mineralización se puede expresar como el contenido mineral óseo (basado en gramos de hidroxapatita), el contenido mineral óseo por centímetro cúbico, o la densidad mineral ósea (la más utilizada).¹⁶

La densidad mineral ósea se puede evaluar por absorciometría de rayos X de energía dual, esta prueba mide el contenido de calcio en los huesos, expresado como gramos de hidroxapatita por centímetro cuadrado. Pese a que no existe hoy en día un estándar de oro para etapas tempranas de la enfermedad metabólica ósea, este ha sido una de las pruebas más exactas para reflejar el estado de la mineralización ósea en los prematuros, aún cuando no se presenten alteraciones de marcadores bioquímicos.¹⁹ La disponibilidad es limitada por los altos costos que implica el equipo, por lo que generalmente el diagnóstico se establece a través de marcadores bioquímicos séricos y urinarios.¹⁶ Entre las pruebas y los marcadores para la detección de la enfermedad se encuentran la fosfatasa alcalina; marcador bioquímico que refleja un incremento de la actividad ósea ya sea por un rápido crecimiento o por la falta de minerales.¹⁶ es utilizada en conjunto con otros marcadores. Al ser el marcador de fácil acceso es utilizado como herramienta de detección de uso frecuente en las diversas unidades de cuidados intensivos neonatales. Rangos de 300 a 1000 ml/dl son usados para relacionar el marcador con esta enfermedad, aunque el mayormente utilizado es un nivel de más de 500 mg/dl en combinación con niveles séricos de fósforo y niveles de más de 900 UI/L de FA y < 5.6 mg/dl de fósforo tienen hasta un 100% de sensibilidad y 70% de especificidad.¹⁶

El fósforo sérico bajo, en niveles de < 2 mmol/l en prematuros está asociado con riesgo de enfermedad metabólica ósea los niveles menores de 1.8 mmol/l (5.5mg/dl) han sido fuertemente asociados con la presencia de raquitismo evidente.¹⁶

La excreción urinaria de fósforo y calcio, en el recién nacido a término el umbral de concentración de fósforo renal es similar a los niveles normales en plasma de 6.2 mg/dl sin embargo, en el RN extremadamente prematuro el umbral renal es menor por lo que puede ocurrir fosfaturia incluso en presencia de niveles séricos de fósforo bajos y en ausencia de

factores que aumenten la excreción urinaria mineral.¹⁶ el fósforo en plasma no se encuentra ligado como el calcio, y es así como el porcentaje de reabsorción tubular de fósforo es la mejor guía para adecuar suplementos de mineral, si dicha reabsorción se encuentra más de 95% quiere decir que la suplementación es inadecuada. Por otro lado la pérdida excesiva de calcio en orina hipercalciuria puede estar asociado a consumo inadecuado de fósforo y/o al efecto de algunos medicamentos que elevan la pérdida urinaria del mineral como furosemide y cafeína.^{16,17}

Además, el uso de la excreción urinaria tanto de calcio como de fósforo se sugieren ser analizadas en relación una con la otra y con el nivel de PTH en plasma, ya que la ingestión inadecuada de calcio también puede influir en el desarrollo de hiperparatiroidismo y provocar pérdidas urinarias de fósforo e incrementos de la PTH en plasma.¹⁶

PTH . marcador útil en la identificación de los recién nacidos en riesgo. En conjunto con la reabsorción tubular de fósforo puede ayudar a distinguir la causa subyacente de hipofosfatemia.¹⁶ una reabsorción tubular baja con una PTH elevada sugiere una deficiencia de calcio subyacente. Mientras tanto, una elevada reabsorción tubular con baja o normal de PTH indica la deficiencia de fósforo.¹⁶

Pruebas de imagen: el incremento en la traslucencia de los huesos se detecta a través de estudios de imagen como radiografías, sin embargo, investigaciones sugieren que la mineralización ósea debe reducirse en un 20 a 40% para ser detectada en radiografías por lo que no es un método confiable en las primeras etapas de enfermedad ósea metabólica. Su uso no se considera para fines de prevención.

Ultrasonido cuantitativo; evalúa la densidad ósea mediante la medición de la velocidad de sonido de una onda de ultrasonido a lo largo del hueso. Técnica simple no invasiva y relativamente de bajo costo. los valores de referencia para recién nacidos a término y prematuros se encuentran disponibles aunque las recomendaciones sobre su uso son limitadas. Se sugiere el monitoreo constante durante la evolución clínica del prematuro de marcadores bioquímicos y urinares para detección del desarrollo de enfermedad metabólica ósea, con especial énfasis entre semanas 6 a 12 de vida.^{7,16}

4.5 Tratamiento

Es un verdadero reto ya que muchos neonatos nacidos prematuramente desarrollan problemas médicos significativos que como parte de la terapia médica involucran el uso de medicamentos que afectan negativamente la mineralización ósea.¹⁹ identificar al recién nacido prematuro en riesgo es lo primero que se debe realizar, dar seguimiento de marcadores específicos de desarrollo óseo y vigilar el tratamiento nutricional y aportes de nutrientes involucrados en el metabolismo del hueso.¹⁹ los factores nutricionales son el aporte de calcio, fósforo, vitamina D y vía de alimentación.¹¹ el uso de fórmulas especializadas y fortificadores de leche materna promueven la mineralización más rápida.¹¹ Los suplementos de calcio y fósforo contribuyen a la retención adecuada, la suplementación se recomienda en intervalos de 60 a 90 mg/kg por día para el calcio (proporcionar 100 a 160 mg/kg por día para asegurar biodisponibilidad adecuada) de 60 a 90 mg/kg por día de fósforo. La recomendación actual de aporte que promueven la mineralización es de 180 a 220 mg/kg de calcio y la mitad de esta cantidad de fósforo (80 a 140 mg/kg) el aporte de calcio deberá ser a razón uno del otro menor de 2:1, 1.5:1.¹¹

La falta de estimulación física e inmovilidad se relaciona con falta de mineralización ósea y crecimiento. En los RNPT la estimulación mecánica de ejercicios pasivos para mejorar la mineralización ósea ha producido resultados contradictorios.¹¹ El uso de diuréticos y corticosteroides son factores de riesgo de esta enfermedad, la furosemida puede causar hipercalciuria y nefrocalcinosis, pero tiene efecto sobre la homeostasis mineral.¹¹ los esteroides reducen el recambio óseo y reducen el crecimiento lineal. Se asocia a la disminución del crecimiento postnatal, la absorción reducida de calcio y el aumento de pérdidas renales de calcio y fósforo que se recuperan después del cese de uso de esteroides.¹¹

Los factores nutricionales tienen relevancia desde la gestación debido a que la mayor acreción ósea del recién nacido se lleva a cabo in útero. La vitamina D es un micronutriente asociado directamente al desarrollo óptimo in utero del esqueleto fetal. Hay pruebas de que el estado materno de vitamina D bajo, puede afectar negativamente el crecimiento fetal esquelético y la osificación, la formación del esmalte de dientes y manejo de calcio.¹¹

La nutrición parenteral es la vía de alimentación usada en el recién nacido prematuro que por diferentes situaciones no puede utilizar la vía enteral para su alimentación. El apoyo nutricional prolongado por esta vía se ha asociado al desarrollo de complicaciones médicas entre ellas Enfermedad metabólica ósea. Los factores asociados de la nutrición parenteral con la mineralización ósea del prematuro son: aluminio como factor para disminución de mineralización ósea. Suprime la secreción de PTH. Gluconato de calcio, fosfatos inorgánicos y clorhidrato de cisteína ya que desafortunadamente los fabricantes no han cambiado sus procesos para obtener un menor contenido de aluminio en los productos farmacéuticos. Estabilización de la mezcla; se afecta por la mayor precipitación, pequeños volúmenes infundidos, elevadas concentraciones de calcio y fósforo y temperaturas elevadas de infusión.

4.6 Complicaciones

Diferentes estudios observacionales recientes muestran una densidad mineral ósea disminuida y un menor pico de masa ósea, con una mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis que a priori comportaría un mayor riesgo de fractura. Estos resultados fueron más evidentes en los pacientes adultos que fueron recién nacidos con muy bajo peso o peso bajo para la edad gestacional, lo que sugeriría algún tipo de programación temprana de la vida en el desarrollo esquelético.²⁶

En lo referente al riesgo de fracturas, no se encontraron diferencias en la historia previa de fracturas cuando compararon adultos que habían sido pretérmino con recién nacidos a término. Sin embargo, el estudio se realizó en adultos jóvenes de 25-28 años y las fracturas osteoporóticas aumentan su incidencia a partir de los 65 años.²⁶

4.7 Pronóstico

Los factores genéticos juegan un papel importante en la predicción de la talla en el adulto en recién nacidos prematuros.⁶ La evidencia bioquímica de enfermedad metabólica ósea en los bebés prematuros se asocia con un efecto de retraso en el crecimiento a mediano plazo que puede persistir hasta los 12 años de edad.⁶ Sin embargo, los estudios a más largo plazo que siguieron a los niños hasta la edad adulta temprana no mostraron la diferencia en la velocidad

de crecimiento. ⁶ A pesar de las notables complicaciones a corto plazo y el efecto del retraso del crecimiento en la estatura infantil, el pronóstico es generalmente bueno.⁶

4.8 Prevención

Es importante garantizar que los recién nacidos prematuros de alto riesgo obtengan un suministro adecuado de minerales a través de la nutrición.⁶ Es probable que los lactantes prematuros que se alimentan exclusivamente con leche materna extraída necesiten suplementos adicionales de fosfato, a menos que reciban un enriquecimiento de la leche materna.⁶ Es importante recordar que la suplementación con fosfato a veces puede desenmascarar una deficiencia de Ca. Si se observa esto, los bebés pueden necesitar suplementos adicionales de Ca. Es necesario asegurarse de que este se administre en momentos diferentes a la suplementación con fosfato para evitar la precipitación en la leche.⁶

Algunos bebés también pueden necesitar suplementos de vitamina D.⁶

Los recién nacidos de madres con niveles más bajos de vitamina D corren un riesgo particular. Si la fosfatasa alcalina permanece persistentemente alta (más de 500 UI/L) a pesar de proporcionar una profilaxis adecuada, pueden ser necesarias más investigaciones. Si la hormona paratiroidea es superior al 95 %, puede sugerir una suplementación inadecuada con fosfato. Puede ser necesario aumentar o agregar suplementos de fosfato según corresponda.⁶

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EMO es una enfermedad de interés por su alto impacto en la salud del recién nacido prematuro. De acuerdo con el último reporte de la Organización mundial de la salud los nacimientos antes de la semana 37 o prematuros son alrededor de 10% a nivel mundial y en México esto es de 7.3 nacimientos de cada 100 nacidos vivos. La incidencia de la EMO en estos prematuros se presenta en alrededor del 23% de aquellos que pesan menos de 1500 g; y hasta en un 60% de los RNP con menos de 1,000 g. Además de la prematurez y del bajo peso al nacimiento existen otros importantes factores asociados con el desarrollo de la enfermedad, entre ellos se encuentran practicas de alimentación inadecuadas como el retraso del inicio de alimentación enteral, restricción de la alimentación, uso indispensablemente prolongado de la

nutrición parenteral (mas de 4 semanas), la sedación, la colestasis, uso de diuréticos de asa como furosemida y metilxantinas. Aunque se informa en la literatura médica los factores asociados a EMO la magnitud presenta variaciones, asumiendo algunos autores que estas pueden obedecer a condiciones étnicas, culturales y de atención médica gestacional. Basado en esto planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el riesgo de los factores asociados al desarrollo de EMO del prematuro?

6. JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad Metabólica Ósea (EMO) del Recién Nacido Pretérmino (RNP) es una complicación de origen multifactorial que ha ido en aumento a consecuencia de la disminución progresiva de la mortalidad neonatal. La incidencia de esta patología ha mostrado disminución progresiva de la mortalidad en los últimos años debido a la mayor experiencia clínica que ha hecho que la búsqueda sistemática de la EMO del prematuro sea una práctica clínica habitual en los centros con experiencia en neonatología.^{2,3}

La EMO se caracteriza por reducción del tejido osteoide, del componente mineral óseo y alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfo-cálcico. En el neonato estas alteraciones pueden obedecer a varias condiciones fisiopatológicas durante el embarazo o al nacimiento, pero la magnitud del riesgo de los factores asociados al desarrollo de EMO presenta variaciones en la literatura médica, asumiendo algunos autores, que estas podrían obedecer a condiciones étnicas, culturales y de atención médica gestacional.

Proponemos la presente investigación para conocer el riesgo de las características del RNPT para desarrollar EMO e identificar alternativas de prevención que reduzcan la incidencia y complicaciones de la EMO.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General.

Determinar el riesgo de los factores asociados al desarrollo de EMO en los prematuros

7.2 Objetivos Específicos:

En neonatos prematuros atendidos en la UCIN del CMN 20 de Noviembre conocer:

- La edad gestacional
- El sexo y peso al nacimiento
- Esquema de maduradores pulmonares
- Días de nutrición parenteral
- Uso de diuréticos y metilxantinas
- Niveles séricos de calcio sérico, fósforo y fosfatasa alcalina

8. HIPOTESIS

H1: Los factores asociados al desarrollo de EMO del prematuro tienen riesgo (OR) mayor o igual a 3 veces.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Considerando que en pacientes prematuros con peso mayor a 1000 grs presentan una incidencia de OMS de 60 % de 23% cuando es de al menos 1500 grs, para un poder de 0.80 ($Z\beta$), un error tipo I de 0.05 ($Z\alpha$) y un riesgo de al menos 3 veces, utilizando una fórmula para un diseño de casos y controles que requiere una población de casos de 40 pacientes. Debido a que se realizará pareo por edad, sexo y peso al nacimiento con pacientes prematuros que no desarrollaron EMO (Controles) de 40 pacientes, la población total de estudio será de 80 pacientes prematuros.

$$n = \frac{[Z\alpha\sqrt{P(1-P)} + Z\beta\sqrt{(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_2-P_1)^2}$$

$$P = \frac{P_1+P_2}{2} \quad P_1 = \frac{OR(P_2)}{OR(P_2) + (1-P_2)}$$

Dónde: $Z\alpha = 1.96$; $Z\beta = 0.84$; $P_1 = 0.23$; $P_2 = 0.60$; $OR = 3$

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Prematuro	Recién nacido pretermino. De acuerdo con valoración por Capurro.	cualitativa	< 32 sdg
Sexo	Fenotipo	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino
Esquema de maduradores pulmonares	Betametasona o dexametasona	Cualitativa dicotómica	- Si - No
Peso al nacimiento	Gramos al momento del nacimiento	Cualitativa ordinal	- Extremadamente bajo peso y muy bajo peso al nacimiento - <1500 g
Días de nutrición parenteral	Numero de días con nutrición parenteral	cuantitativa	Mas de 4 semanas
EMO	Diagnostico presuntivo por uno o mas de los siguientes parámetros séricos de	cualitativa	Hipocalcemia (<7mg/dl) Hipofosfatemia. < 3 a 4 mg/dl

	laboratorios alterados: Calcio Fosforo Fosfatasa alcalina		Aumento de Fosfatasa alcalina (>5.00 UI/L)
USO DE DIURÉTICOS	Indicación de furosemida en las primeras 4 semanas de VEU	Cuantitativa discreta	Determinar el Número de días de administración
METILXANTINAS	Indicación de cafeína en las primeras 4 semanas de VEU	Cuantitativa discreta	Determinar el numero de días de administración.

Posterior a la autorización por los comités de la institución se realizarán los siguientes procedimientos:

- A partir de la base de datos del Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se identificarán a todos los neonatos menores de 32 SDG y de estos, los que hayan cursado con el diagnóstico de EMO del prematuro asignándose al Grupo Casos. De la misma forma se seleccionarán a recién nacidos pretérminos pareados con los casos de acuerdo a la edad gestacional, sexo y peso al nacimiento con los casos que no desarrollaron OMS, asignándolos al grupo control.
- Se realizará una base de datos en programa Excel donde se capturarán los valores de interés, obtenidos de los expedientes electrónicos en base a las variables establecidas, en este caso.
 - Edad gestacional
 - Peso al nacimiento
 - Sexo
 - Duración con NPT (más de 4 semanas)
 - Esquema de maduradores pulmonares.
 - Diuréticos (furosemida)
 - Metilxantinas (cafeína)
- Se capturará la información en formato Excel codificado específicamente para el presente proyecto,

- El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la prueba Shapiro Wilks para las variables cuantitativas y las variables cualitativas se expresarán con porcentajes y números absolutos.
 - Para las diferencias entre grupos se utilizará prueba t de student o U de Mann Whitney de acuerdo con la prueba de normalidad para las variables cuantitativas y Chi2 para las variables cualitativas.
 - La magnitud del riesgo (Odds Ratio) se calcularán con tablas de contingencia con un grado de libertad.
 - La significancia estadística se determinará con IC95 y un valor de $p < 0.05$
- Se utilizará el programa estadístico SPSS v28.0 para sistema operativo Windows

9.1 Criterios de Inclusión:

Casos

- Expedientes de pacientes nacidos en el CMN 20 de noviembre durante 2017-2021
- Con edad al nacimiento igual o menores a 32 SDG
- Que hayan cursado con EMO.
- Que cuenten con resultados de laboratorio de Ca, P y FA.

Controles

- Expedientes de pacientes nacidos en el CMN 20 de noviembre durante 2017-2021
- Con edad al nacimiento igual o menores a 32 SDG
- Que no hayan cursado con EMO.
- Que cuenten con resultados de laboratorio de Ca, P y FA.

9.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con malformación congénita
- Antecedente de alteración en el tamizaje neonatal.

9.3 Criterios de eliminación.

- Expedientes con información incompleta en el expediente clínico.

9.4 Tipo de muestreo

Este protocolo de estudio empleò un muestreo no probabilístico en donde se analizaron todos los expediente médicos de pacientes neonatales, que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y desarrollaron enfermedad metabòlica òsea y que cuenten con los criterios señalados.

10. ASPECTOS ÈTICOS

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Èticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

11. RESULTADOS

TABLA 1.

Distribución de las Variables Numéricas					
Tipo de Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Semanas de Gestación	54	24.0	38.0	30.130	3.0160
Peso al Nacer	54	570.0	2110.0	1120.759	297.4573

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

El peso promedio al nacimiento fue de 1120.76 gramos con desviación estándar de 297.45; un rango mínimo de 570 g y un máximo de 2110 g. el promedio de edad gestacional fue de 30.1 semanas con una DS de 3, el rango mínimo fue de 24 semanas y el máximo de 38.

TABLA 2

Distribución por Casos de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No EMO	36	66.7	66.7	66.7
EMO	18	33.3	33.3	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

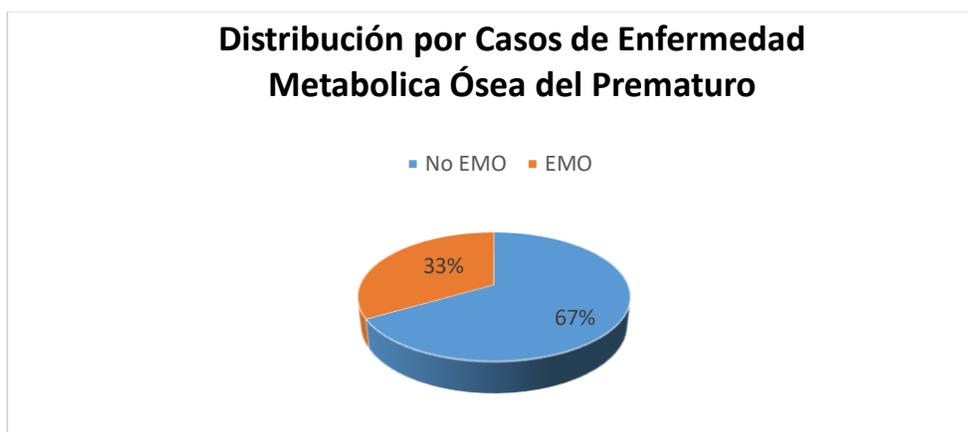


GRAFICO 1.

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

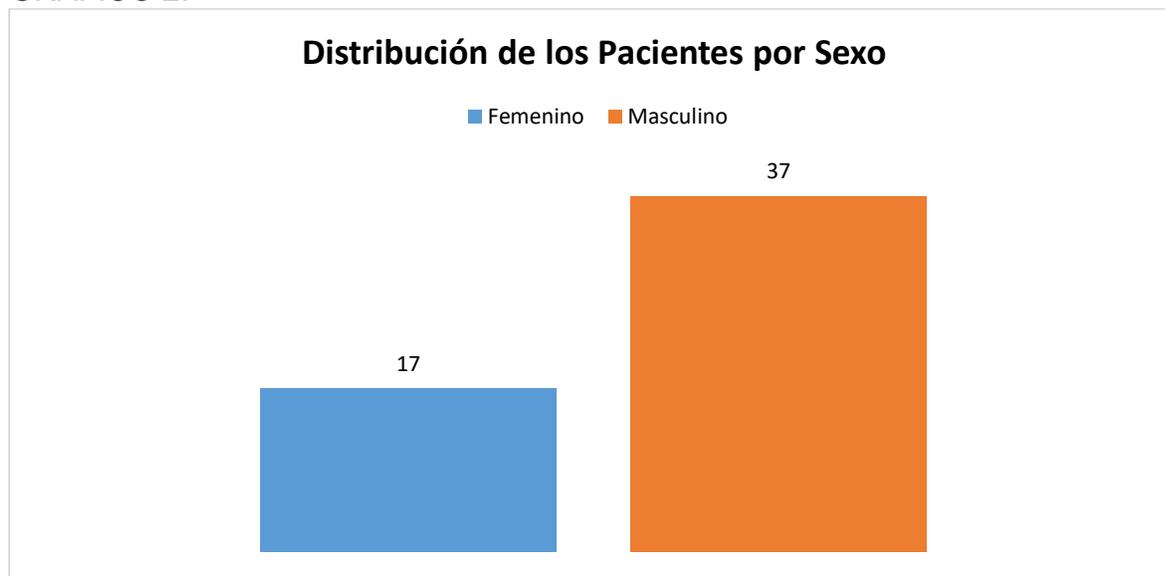
De los 54 pacientes incluidos en el estudio 36 no presentaron enfermedad metabólica ósea mientras que 18 (33.3%) si la presentaron.

TABLA 3.

Distribución de los Pacientes por Sexo				
Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Femenino	17	31.5	31.5	31.5
Masculino	37	68.5	68.5	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

GRAFICO 2.



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

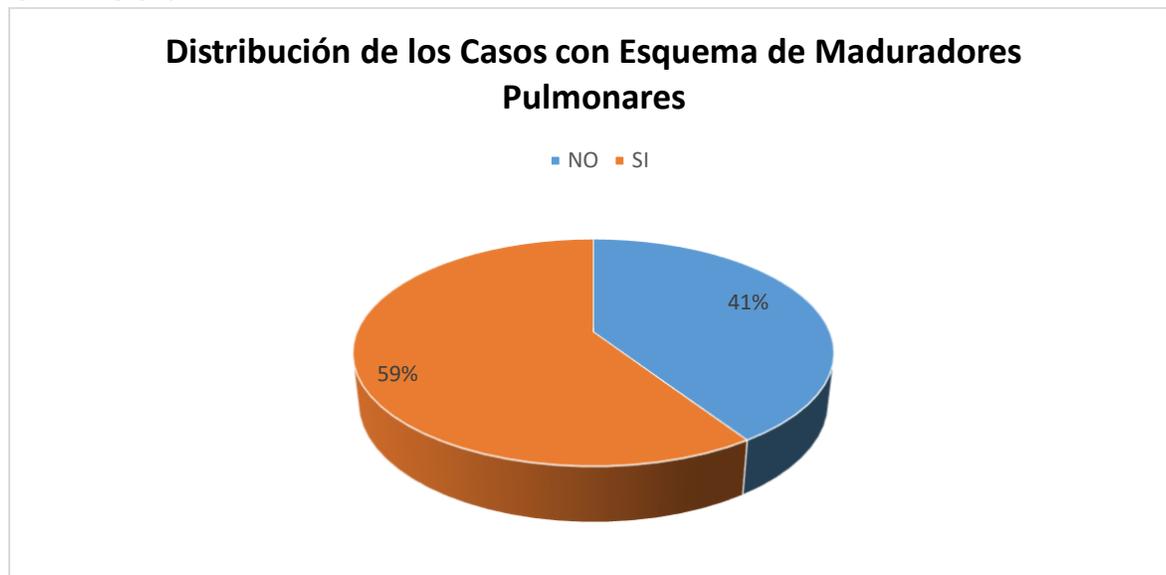
Durante el tiempo comprendido entre el primero de enero del año 2017 hasta diciembre 2021 se seleccionaron 54 recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión de acuerdo a su género 17 correspondieron a sexo femenino y 37 a sexo masculino.

TABLA 4.

Distribución de los Casos con Esquema de Maduradores Pulmonares				
Casos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	22	40.7	40.7	40.7
SI	32	59.3	59.3	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

GRAFICO 3.



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

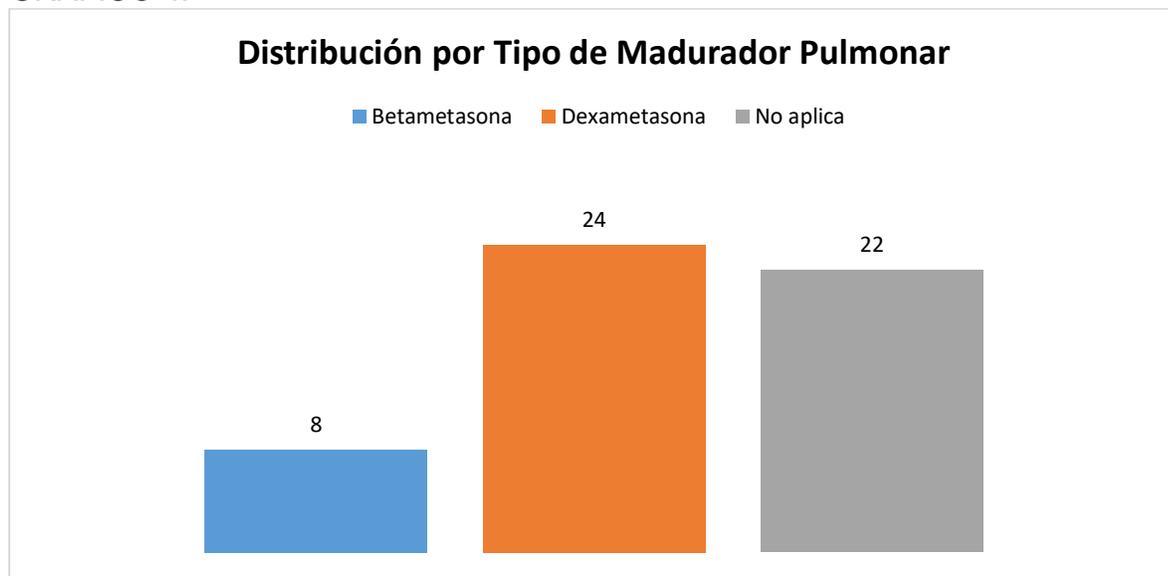
En relación a los antecedentes se encontró que de los 54 neonatos 32 recibieron un esquema de inductores de la madurez pulmonar prenatalmente para un porcentaje de 59% mientras que 22 no fueron beneficiados con ningún esquema correspondiendo al 40.7% de la población.

TABLA 5.

Distribución por Tipo de Madurador Pulmonar				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Betametasona	8	14.8	14.8	14.8
Dexametasona	24	44.4	44.4	59.3
No aplica	22	40.7	40.7	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

GRAFICO 4.



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

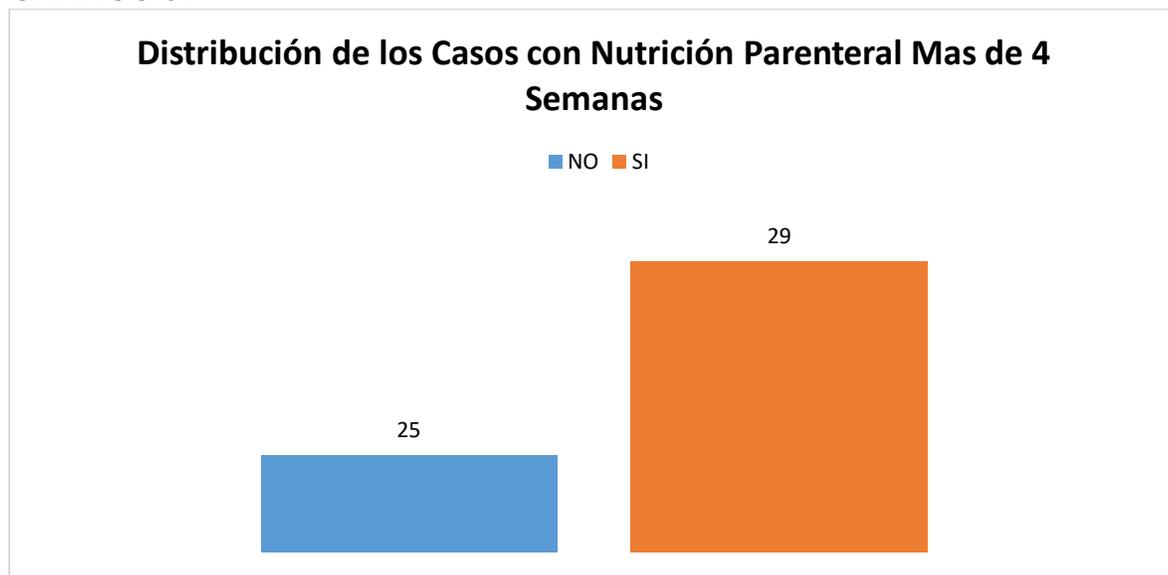
De los 54 pacientes que recibieron esteroides prenatales 8 correspondieron al grupo de betametasona para un porcentaje de 14.8% mientras que 24 recibieron dexametasona correspondió al 44.4%.

TABLA 6.

Distribución de los Casos con Nutrición Parenteral Mas de 4 Semanas				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	25	46.3	46.3	46.3
SI	29	53.7	53.7	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

GRAFICO 5.



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

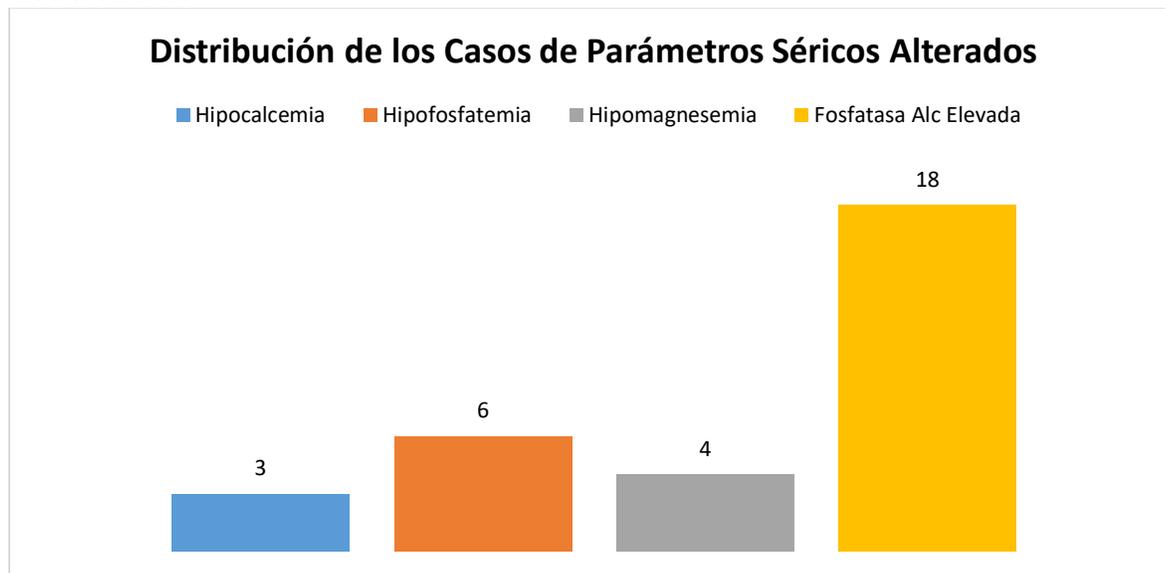
De los 54 pacientes se encontro que 29 contaron con Nutricion parenteral total (53.7%) por mas de 4 semanas.

TABLA 7.

Distribución de los Casos de Parámetros Séricos Alterados				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hipocalcemia	3	5.6	5.6	100.0
Hipofosfatemia	6	11.1	11.1	100.0
Hipomagnesemia	4	7.4	7.4	100.0
Fosfatasa Alc Elevada	18	33.3	33.3	100.0

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

GRAFICO 6.



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

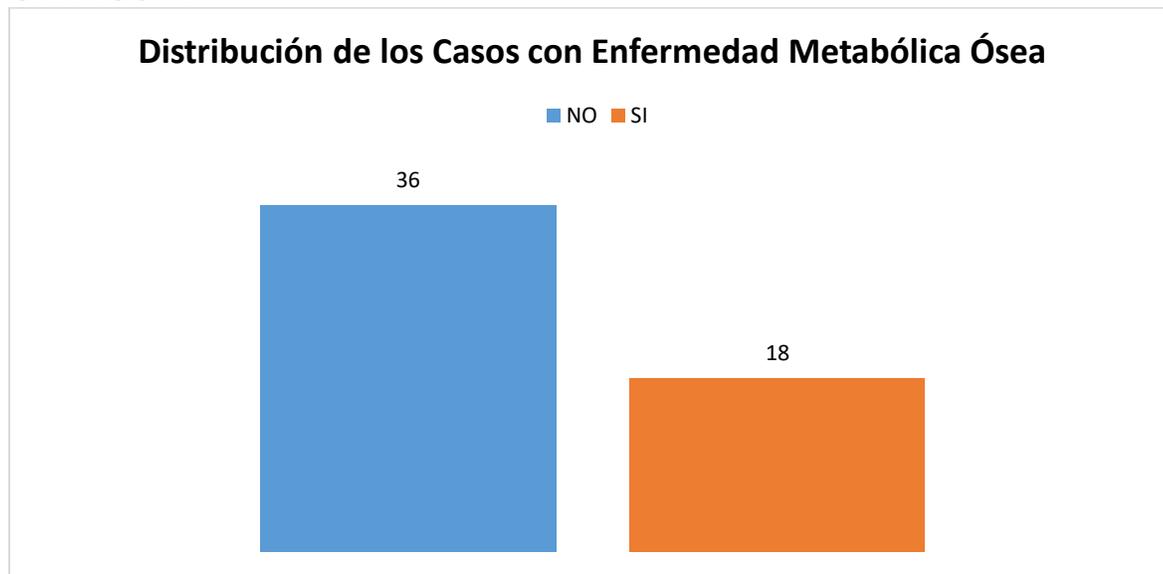
En el grupo de pacientes (N=18) que cursaron con enfermedad Ósea Metabólica 3 (5.6%) cursaron con hipocalcemia, 6 (11.1%) cursaron con hipofosfatemia, 4 cursaron con hipomagnesemia (7.4%) y todos (N=18, 33.3%) cursaron con elevación de la fosfatasa alcalina.

TABLA 8.

Distribución de los Casos con Enfermedad Metabólica Ósea				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	36	66.7	66.7	66.7
SI	18	33.3	33.3	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

GRAFICO 7.



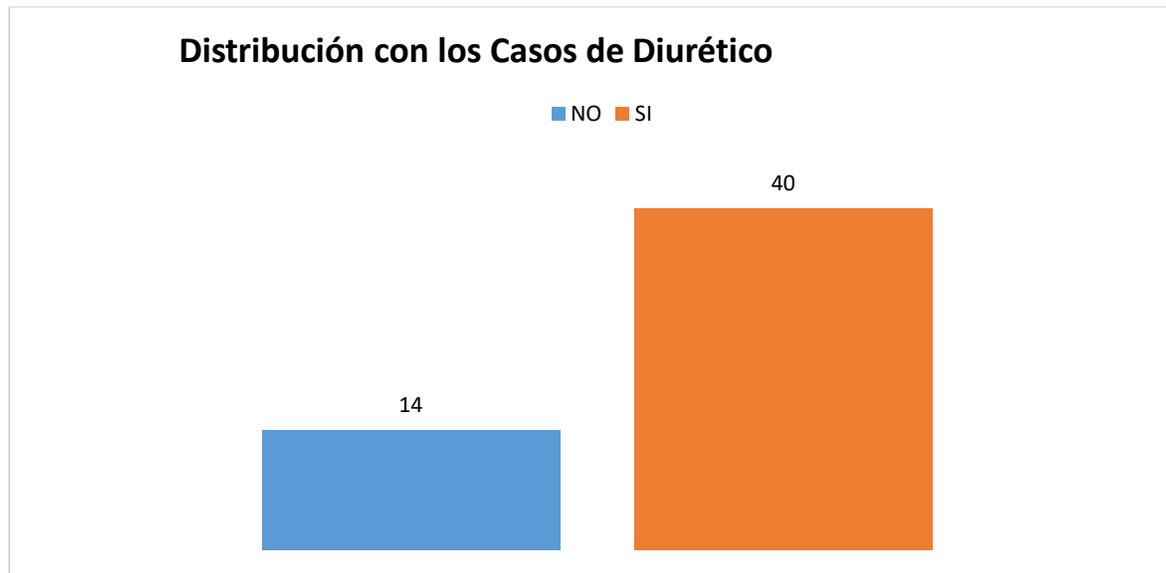
Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

TABLA 9.

Distribución con los Casos de Diurético				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	14	25.9	25.9	25.9
SI	40	74.1	74.1	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

GRAFICO 8.



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

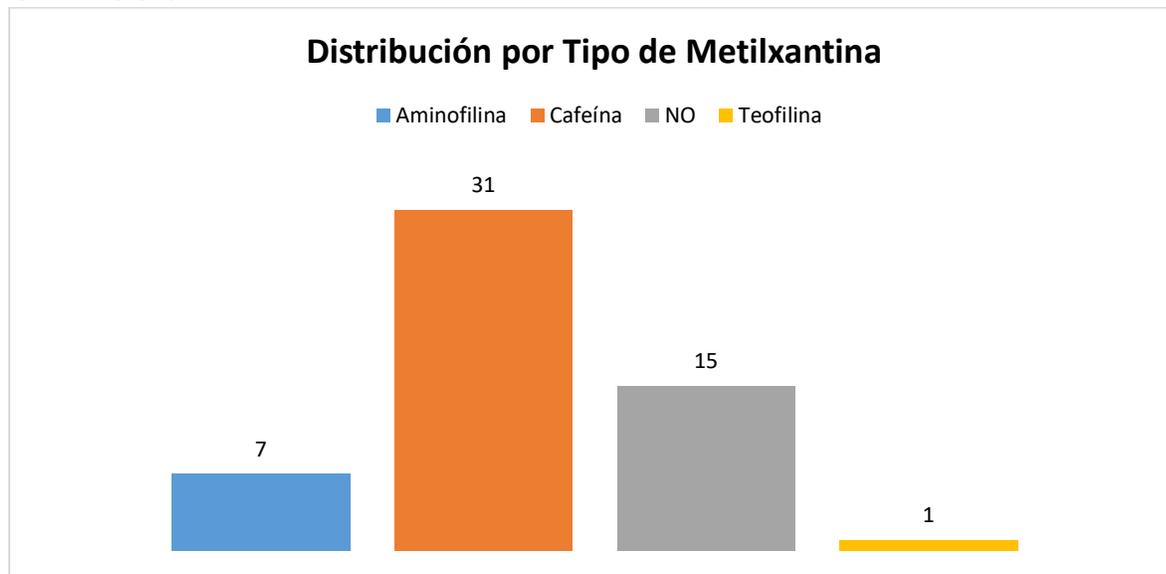
El análisis de la variable diurético asociado a EMO encontramos que 40 recién nacidos (74.1%) si se vieron afectados mientras que 14 (25.9%) no cursaron con EMO.

TABLA 10.

Distribución por Tipo de Metilxantina				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Aminofilina	7	13.0	13.0	13.0
Cafeína	31	57.4	57.4	70.4
NO	15	27.8	27.8	98.1
Teofilina	1	1.9	1.9	100.0
Total	54	100.0	100.0	

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

GRAFICO 9.



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

Al hacer el análisis del impacto de las metilxantinas sobre la EMO del prematuro encontramos que de los 54 pacientes afectados 7 (13%) recibieron aminofilina, 31 (57.4%) cafeína, teofilina 1 (1.9%). De los 54 pacientes incluidos en el estudio 15 no recibieron ningún tipo de metilxantina.

TABLA 11.

Distribución de los Casos de Enf. Met. Ósea por Año				
Tipo de Variable		Enf. Met. Ósea		Total
		No EMO	EMO	
AÑO	2017.0	11	3	14
	2018.0	16	4	20
	2019.0	9	2	11
	2020.0	0	2	2
	2021.0	0	7	7
Total		36	18	54

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

TABLA 12.

Distribución de las Variables Numéricas en Relación a los Casos con Enf. Met. Ósea					
Enf. Met. Ósea		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Semanas de Gestación	EMO	18	29.167	2.4555	.5788
	NO EMO	36	30.611	3.1828	.5305
Peso al Nacimiento (g)	EMO	18	979.444	289.7886	68.3038
	NO EMO	36	1191.417	278.9102	46.4850

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

En relación a las semanas de edad gestacional se demostró que con edades gestacionales mayores a 30.6 semanas tenían menos riesgo de enfermedad metabólica ósea vs los recién nacidos con edad gestacional promedio menor (29.1 semanas). (t -1.68 para 52 grados de libertad y una p .097 (p=NS).

TABLA 13.

Distribución de las Variables Numéricas en Relación a los Casos con Enf. Met. Ósea									
	Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	p	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	IC95%	
								Inferior	Superior
Semanas de Gestación	2.602	.113	-1.68	52	.097	-1.44	.85	-3.16	.2729
			-1.84	42.86	.073	-1.44	.78	-3.02	.1390
Peso al Nacimiento	.400	.530	-2.59	52	.012	-211.97	81.55	-375.62	-48.32
			-2.56	32.96	.015	-211.97	82.62	-380.07	-43.87

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

En relación al peso 36 recién nacidos tuvieron 1191 g +- 278 g en el grupo sin enfermedad metabólica ósea vs 18 recién nacidos con peso promedio de 979.4 g +- 289.8 g para una t -2.59 52 grados de libertad y una p de 0.01 (p=S). La conclusión es que el peso bajo genera un alto riesgo para EMO mientras que la edad gestacional tiene poco impacto en cuanto a la incidencia.

TABLA 14.

Regresión Logística Binaria entre las Variables Categóricas en Relación con los Casos Enfermedad Metabólica ósea

	Tipo de Variable	Puntuación	gl	Sig.	OR	IC95%	
						Mínimo	Máximo
Regresión Logística Binaria	Sexo	1.073	1	0.300	0.5	0.13	1.86
	Esquemas de maduradores pulmonares	.959	1	0.327	0.56	0.17	1.78
	Betametasona	1.174	1	0.279	2.28	0.49	10.46
	Dexametasona	3.038	1	0.081	0.34	0.01	1.16
	> 4 Semanas de Nutrición Parenteral	18.025	1	0.000	34	4.03	286.82
	Hipocalcemia	6.353	1	0.012	1.2	0.97	1.47
	Hipofosfatemia	13.500	1	0.000	1.5	1.08	2.07
	Hipomagnisemia	8.640	1	0.003	1.28	1.004	1.64
	> 4 Semanas de Diureticos	3.086	1	0.079	4	0.78	20.31
	Hidroclorotiazida	2.400	1	0.121	0.2	0.02	1.79
	Espironolactona	4.582	1	0.032	0.25	0.07	0.92
	Furosemida	.082	1	0.775	1.29	0.22	7.4
	> 4 Semanas Uso de Metilxantinas	3.375	1	0.066	3.57	0.87	14.56

Aminofilina	1.313	1	0.252	0.29	0.033	2.65
Cafeína	7.422	1	0.006	6.25	1.53	25.42
Teofilina	2.038	1	0.153	1.05	0.94	1.18

Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en la CDMX.

Al analizar los resultados de la regresión logística binaria de las variables estudiadas encontramos OR mayores de 1 para el uso de betametasona, días de uso de nutrición

parenteral total (más de 4 semanas), diuréticos especialmente la furosemida y metilxantinas preponderantemente la cafeína.

Finalmente se analizó la prevalencia de la enfermedad metabólica ósea durante los últimos 5 años revelándose que fue más frecuente en el año 2021.

12. DISCUSION.

Wenhao C et al (2018) Menciona en su artículo que la EMO afecta a algo más de la mitad de los recién nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional y con peso de los recién nacidos menor a 1,000 g y en uno de cada 4 a 5 menores de 1,500 g, está estrechamente asociada con la edad gestacional, el tipo de alimentación con retraso de los aportes enterales y con la gravedad del proceso total.⁸ Durante la realización de esta investigación se encontró que al menos en esta población estudiada en el caso de pacientes con EMO la media de semanas de gestación fue de 29.1 y el peso fue de 979.4g, sin embargo, a través de la realización de una T de student se logró evidenciar una dependencia entre variables solo para el caso del peso, por lo que en comparación a lo mencionado por Wenhao C et al las semanas de gestación no tienen relación con la presencia de EMO, sin embargo un peso menor a 1,000g si lo tiene.

Montaner A et al (2017) Comenta que otras causas para el desarrollo de EMO son la alimentación parenteral prolongada que no aporta los requerimientos necesarios de calcio y fosforo, la utilización de medicamentos que producen hipercalciuria como la furosemida y las metilxantinas, el uso prolongado de mineralocorticoides que disminuyen el número y la actividad de los osteoblastos, la absorción intestinal disminuida del calcio, que conduce a un aumento sustancial de la hormona paratiroidea produciendo activación de los osteoclastos.¹ Tal como lo comentan Montaner A et al la nutrición parenteral prolongada en este caso >4 semanas un factor de riesgo para el desarrollo de EMO, pues en esta investigación se evidencio que aumenta las probabilidades de la enfermedad en 34 veces, caso similar en el uso de las

metilxantinas pues mencionando específicamente a la cafeína, su uso aumenta hasta en 6.2 veces las probabilidades de desarrollar EMO.

Rustico S et al (2014) Comenta que limitar la exposición prolongada a los medicamentos recetados comúnmente como los medicamentos que reducen aún más las reservas de minerales (por ejemplo, diuréticos de asa y metilxantinas) o aumentan la resorción ósea (por ejemplo, glucocorticoides) son igualmente importantes.¹³ Tal como lo comentan Rustico S et al el uso de algunos fármacos aumenta el riesgo de presentar la enfermedad, en este caso en el grupo de metilxantinas, la cafeína es el fármaco que demostró un aumento de 6.2 veces las probabilidades de padecer la EMO, por otro lado vale la pena mencionar a la espironolactona que si bien no es un diurético de asa, continúa siendo un diurético el cual en esta investigación demostró ser un factor protector contra la EMO.

Wenhao C et al (2018) De igual manera menciona que la EMO es un problema relativamente frecuente en la evolución del prematuro, cuya incidencia y gravedad es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer, pudiéndose encontrar en el 30% de neonatos menores de 1,500 gramos y hasta en el 50% de los menores de 1,000 gramos que no han recibido tratamiento preventivo.⁸ En comparativa a lo mencionado por Wenhao C et al, durante la realización de esta investigación se evidencio una dependencia entre variables sobre el peso <1,000g y la presencia de la EMO, por otra parte en relación al tratamiento se encontro que la cafeína es un factor que potencia las probabilidades hasta en 6.2 veces de padecer EMO, pero en contraparte la espironolactona es un factor protector.

Finalmente se citarán los criterios de causalidad descritos por Bradford-Hill (1965) competentes a esta investigación:

“Consistencia” que nos describe lo siguiente: La asociación causa-efecto ha sido demostrada por diferentes estudios de investigación y bajo circunstancias distintas, sin embargo, la falta de consistencia no excluye la asociación causal, ya que distintos niveles de exposición y demás condiciones pueden disminuir el efecto del factor causal en determinados estudios.

“Plausibilidad Biológica” que nos describe: El contexto biológico existente debe explicar lógicamente la etiología por la cual una causa produce un efecto a la salud, sin embargo, la plausibilidad biológica no puede extraerse de una hipótesis, ya que el estado actual del conocimiento puede ser inadecuado para explicar nuestras observaciones o no existir.

“Coherencia” que nos describe lo siguiente: Implica el entendimiento entre otros hallazgos de la asociación causal con los de la historia natural de la enfermedad y otros aspectos relacionados con la ocurrencia de la misma, como por ejemplo las tendencias seculares, este criterio combina aspectos de consistencia y plausibilidad biológica.

“Fuerza de asociación”: Determinada por la estrecha relación entre la causa y el efecto adverso a la salud. La fuerza de asociación depende de la frecuencia relativa de otras causas.

“Temporalidad”: La causa debe proceder al efecto, no obstante, a veces es difícil definir con que grado de certeza ocurre esto, en general el comienzo de las enfermedades comprende un largo periodo de latencia entre la exposición y la ocurrencia del efecto a la salud.

13. CONCLUSIONES

Se realizó una investigación de tipo casos y controles con una muestra tipo 1:2 para aumento de precisión en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, diseñado y estructurado por el departamento de Cuidados Intensivos Neonatales bajo una premisa mayor que dicta “Los factores asociados al desarrollo de EMO del prematuro tienen riesgo (OR) mayor o igual a tres veces”, una vez recabados y analizado los resultados se concluye:

Se descarta la hipótesis de trabajo y se acepta una hipótesis alterna, pues hay factores asociados a la presencia de EMO mayores de 3, también se encontraron menores de 3.

->4 semanas de nutrición parenteral aumenta las probabilidades de EMO en 34 veces [OR 34; IC95% 4.03-286.82; p 0.000].

-El uso de cafeína aumenta las probabilidades de EMO en 6.2 veces [OR 6.25; IC95% 1.53-25.42; p 0.006].

-La presencia de hipofosfatemia aumenta las probabilidades de EMO en 1.5 veces [OR 1.5; IC95% 1.08-2.07; p 0.000].

- La presencia de hipomagnesemia aumenta las probabilidades de EMO en 1.2 veces [OR 1.28; IC95% 1.004-1.64; p 0.003].

Adicionalmente se integran las siguientes conclusiones.

-Se obtuvo una muestra no pareada 1:2 con N=54 casos de los cuales 18 RNP presentaban EMO y 36 RNP no presentaban la enfermedad, el 31.5% correspondieron al sexo femenino y el 68.5% correspondieron al sexo masculino, la media de semanas de gestación fue de 30.13, la media del peso obtenido al nacer fue de 1120.75g.

-El 59.3% de pacientes recibieron esquema de maduración pulmonar, de los cuales 44.4% recibieron dexametasona y 14.8% betametasona, 74.1% recibieron diuréticos por >4 semanas.

-En 72.2% de casos se administraron metilxantinas de los cuales en 57.4% se administró cafeína, en 13% aminofilina y en 1.9% teofilina.

-53.7% recibieron nutrición parenteral >4 semanas.

-Sobre la alteración de parámetros séricos en 33.3% se encontró fosfatasa alcalina elevada, en 11.1% hipofosfatemia, en 7.4% hipomagnesemia.

-Se encontró que los pacientes con EMO tenían una media de semanas de gestación de 29.1 en comparación con las 30.6 de quienes no tenían la enfermedad, también se encontró que la media de peso al nacer en pacientes con EMO fue de 979.4g en comparación con los 1191.4g de quienes no tenían la enfermedad, a través de una T de student se comprobó entonces que el peso y la presencia de EMO son variables dependientes ($p = 0.012$), no lo es para el caso de las semanas de gestación ($p = 0.097$).

14. SUGERENCIAS:

1. Informar al personal encargado en UCIN acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de Enfermedad metabólica ósea y disminuir los mismo en nuestra población.
2. Promover la prevención de enfermedad metabólica ósea en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.
3. Mejorar las estrategias nutricias para pacientes prematuros.
4. Iniciar la nutrición enteral antes de las 4 semanas de vida extrauterina en pacientes con factores de riesgo.
5. Disminuir el uso de medicamentos como cafeína y furosemide en pacientes con factores de riesgo.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Alicia Montaner Ramón, Cristina Fernández Espuelas; 2017; Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro; Risk factors and biochemical markers in metabolic bone disease of premature newborns.
2. Patricia Clark; Bol Med Hosp Infant Mex 2013; Osteopenia del recién nacido prematuro ; Osteopenia of the preterm newborn; 70(6):419-420.
3. Nuria Chaves Caro y M. Dolores Elorza Fernández; 2014; Prevención de la osteopenia del prematuro; Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España. Elsevier; Volumen 12 numero 6.
4. Rios Moreno MP, Salinas-Lopez MP, Perez Ornelas; 2016; Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia; Acta Pediatr Mex.
5. Cristina Navarrete; Gary Berkovitz; 2017; Risk factors of metabolic bone disease of prematurity; Supamit Ukarapong, Sunil Kumar Batlahally Venkatarayappa.
6. Srinivas Nallagonda Madhavi Nallagonda Anjum Deorukhkar; 2016; Metabolic bone disease of prematurity an overview.
7. Liting Tong & Jaya Sujatha Gopal-Kothandapani; Amaka C. Offiah; 2018; Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants systematic review.
8. Wenhao Chen, MD, Changyi Yang, MM Hanqiang Chen, MB, Baoquan Zhang, MM; 2018 Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity.
9. Maria Felicia Faienza, Elena D'Amato, Maria Pia Natale; 2019; Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management.
10. Arpana Rayannavar; Andrew C. Calabria; 2020; Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity; division of Endocrinology, Department of Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA.
11. Steven A Abrams, MD; Joseph A Garcia-Prats; 2022; Management of bone health in preterm infants.
12. Supamit Ukarapong, Sunil Kumar; 2017; Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. Elsevier.
13. Stacy E. Rustico, MD; Andrew C. Calabria; 2014; Metabolic Bone Disease of prematurity. Elsevier.

14. Tsung-Mu; Lin-Shaw Chin; 2021; Spontaneous long bone fractures in metabolic bone disease of prematurity; A case series and literature review; Elsevier.
15. Malika D, Shah; Shilpa R.; 2009; Nutrient deficiencies in the premature infant. Elsevier.
16. S.K.You M J.E.Lee; S.M.Lee; 2017; metabolic bone disease in preterm infants; relationship between radiologic grading in the wrist and serum biochemical markers.
17. Justyna Czech- Kowalska; 2019; Mineral and nutritional requirements of preterm infants; Seminars in Fetal and neonatal medicine, Elsevier.
18. Josep Figueras-Aloy MD, Enriqueta Alvarez Dominguez MD; 2022; Metabolic Bone disease and bone mineral density in very preterm infants; The Journal of Pediatrics.
19. Stephanie A. Borg, Nicholas J. Bishop; 2018; New diagnostic modalities and emerging treatments for neonatal bone disease; Early Human Development; Elsevier.
20. J Mateos Nozal; 2014; El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación; Instituto de Investigación Sanitaria Navarra (IdiSNA), Navarra, España.
21. Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic Bone Disease of Prematurity. NeoReviews. 2009; 10: p. e402-e411.
22. Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L, Reumatología SEd. Manual de Enfermedades Óseas. 2nd ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2010.
23. Dokos C, Tsakalidis C, Tragiannidis A, Rallis D. Inside the “fragile” infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2013; 10(2): p. 86-90.
24. Carlson B. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 4th ed.: Elsevier; 2009.
25. Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of calcitropic and phosphotropic hormones. Physiol Rev. 2014; 94: p. 1143–1218.
26. Silvia Marín; Enfermedad metabólica ósea del prematuro; Metabolic bone disease in preterm infants ; Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022; 13.