



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

FACTORES DE RIESGO POSNATALES PARA LA
PRESENCIA DE ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA EN
EL RECIÉN NACIDO PREMATURO MENOR DE 34 SDG
ATENDIDOS EN EL HRLALM

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. DANIELA GONZÁLEZ RUIZ ESPARZA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
NEONATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DRA. YOLANDA MORENO CHACÓN

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. PERLA KARINA GARCIA MAY



NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 140.2022

Cd. Mx. 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.

[Handwritten signature]



DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


[Handwritten signature]

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA
SANGINÉS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

[Handwritten signature]

DRA. RUTH IXEL RIVAS BUCIO
JEFE DE INVESTIGACIÓN





DRA. YOLANDA MORENO CHACON
PROFESOR TITULAR



DRA. YOLANDA MORENO CHACON
ASESOR DE TESIS



DRA. PERLA KARINA GARCIA MAY
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

Este proyecto está dedicado a mi madre y mejor amiga, Alejandra. La mujer más inteligente, talentosa y ocurrente que conozco. Porque tus locuras me motivan y tus palabras siempre me consuelan.

A mi brillante papá, Carlos. Mi más grande inspiración. Gracias por apoyarme en cada paso que doy.

A los dos, por todos sus esfuerzos, los cuales me han traído hasta donde estoy. Es un verdadero orgullo ser su hija.

A Cai, el eterno hermanito pequeño. Por ser ese rayito de luz desde el instante en que te conocí. Gracias por todas las risas y el sarcasmo, te adoro.

Y a mi Miguel, el verdadero héroe de estos años. Gracias por tu incondicional apoyo y amor. Y gracias por la energía, los desayunos, los bailes, los abrazos. Eres mi compañero, mi roca, mi mayor alegría.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia. Los que me reciben siempre con puertas abiertas, besos, abrazos, comida y celebran conmigo Navidad en el mes en que podamos vernos.

A la Dra. Yolanda Moreno, por sus asesorías y consejos. Gracias por la confianza, sin su apoyo no hubiera sido posible completar este proyecto.

A la Dra. Perla García. Gracias por elegirme ese primer día y por continuar motivándonos con su ejemplo día con día.

A los neonatólogos del Hospital Adolfo López Mateos, por incluirnos en su familia, por toda la enseñanza y el cariño.

A mis compañeros y amigos: Andy, Dulce, Luis, Sele. Gracias por el maravilloso equipo que formamos, es un placer haberlos encontrado en este camino.

Y a todos mis amigos, aquellos que perdonan mis lagunas de comunicación y cancelaciones. Ale, Yayo, Davi, Toni, Toñito. Gracias por hacerme siempre sentir que nos vimos ayer.

ÍNDICE

RESUMEN	11
ABSTRACT	12
MARCO TEÓRICO	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS	18
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	31

Resumen

Marco teórico: La Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro (EMOP), antes llamada osteopenia del prematuro, es un desorden metabólico multifactorial con alteraciones bioquímicas y radiológicas que se asocian a desmineralización ósea. Afecta a los recién nacidos prematuros, especialmente aquellos con muy bajo peso al nacer, siendo inversamente proporcional a la edad gestacional de los mismos. Durante el manejo requerido del recién nacido prematuro se expone al paciente a los factores de riesgo establecidos para la aparición de esta patología, sin embargo estos manejos pueden ser modificables o incluso evitables, por lo que se pretende demostrar la influencia directa de estos componentes sobre la aparición de la enfermedad, intentando minimizar el uso de estos agentes cuando la patología de base lo permita.

Objetivo general: Determinar el papel que juega la nutrición parenteral, diuréticos de asa y esteroides como factores de riesgo para la Enfermedad Ósea Metabólica en los recién nacidos < 34 SDG atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo 01 marzo del 2021 – 01 de marzo del 2022.

Material y métodos: Se ejecutó un estudio prospectivo, longitudinal con una población de los recién nacidos prematuros menores a 34 semanas de gestación atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos desde el 01 de marzo de 2021 hasta el 01 de marzo de 2022. Se realizaron tomas de muestras seriadas con marcadores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y paratohormona en las semanas 4, 8 y 12 de vida extrauterina. Se recabaron los factores de riesgo post natales asociados a la EMO: edad gestacional, peso al nacimiento, duración de administración de nutrición parenteral total, días de ayuno y total de días para alcanzar la vía enteral completa, uso de diuréticos o esteroides sistémicos, comorbilidades como displasia broncopulmonar y enterocolitis necrosante y, finalmente, días de vida a los que se inicia administración de vitamina D. Se realizó un análisis de datos en el programa estadístico Wizard, utilizando z-score y Chi cuadrada para evaluar el nivel de correlación y considerando el mismo significativo con una $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron un total de 22 pacientes prematuros de los cuales 12 fueron de género femenino (54.5%) y 10 género masculino (45.5%). La edad gestacional promedio fue de 30.955 ± 1.037 semanas, el peso al nacimiento tuvo una media estimada de $1,441.136 \pm 165.01$ gramos. Se encontraron 6 pacientes (27.3%) con Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro. El uso de diuréticos de asa mostró correlación con la enfermedad metabólica ósea estadísticamente significativa con una $p = 0.013$ (z-score), con una media de uso de 4.8 días. La segunda variable relacionada fue el uso prolongado mayor a 14 días de nutrición parenteral total, con una correlación de 0.005 (z-score).

Conclusiones: Con este estudio concluimos que el uso de esteroides y algunas otras variables no se asociaron significativamente a la presencia de EMOP. La administración de NPT por más de 14 días y el uso de diurético de asa mostraron una relación estadísticamente significativa, correlacionando estos hallazgos con la literatura. Se observó que los pacientes con displasia broncopulmonar se encuentran en especial riesgo de desarrollar esta enfermedad, ya que es una población en la que frecuentemente se utilizan diuréticos, por lo que sugerimos la valoración exhaustiva y de requerir la administración de diurético de asa por 5 días o más, deberá agregarse durante su seguimiento un control de marcadores séricos para detección de osteopenia.

Abstract

The Metabolic Bone Disease of Prematurity (MBDP), formerly called osteopenia of prematurity, is a multifactorial metabolic disorder with biochemical and radiological alterations associated with bone demineralization. It affects preterm infants, especially those with very low birth weight, being inversely proportional to their gestational age. During the required management of the premature newborn, the patient is exposed to the risk factors established for the appearance of this pathology, however these management can be modifiable or even avoidable, so the aim is to demonstrate the direct influence of these components on the appearance of the disease, trying to minimize the use of these agents when the underlying pathology allows it.

General objective: To determine the role played by parenteral nutrition, loop diuretics and steroids as risk factors for Metabolic Bone Disease in newborns < 34 SDG attended at the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos during the period 01 March 2021 - 01 March 2022.

Material and methods: A prospective, longitudinal study was performed with a population of preterm newborns under 34 weeks of gestation attended in the Intensive Care Unit of the Lic. Adolfo López Mateos Regional Hospital from March 01, 2021 to March 01, 2022. Serial samples were taken with markers of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathyroid hormone at 4, 8 and 12 weeks of extrauterine life. Postnatal risk factors associated with EMO were collected: gestational age, birth weight, duration of total parenteral nutrition administration, fasting days and total days to reach full enteral route, use of diuretics or systemic steroids, comorbidities such as bronchopulmonary dysplasia and necrotizing enterocolitis and, finally, days of life at which vitamin D administration is initiated. Data analysis was performed in the Wizard statistical program, using z-score and Chi-square to evaluate the level of correlation and considering the same significant with a $p < 0.05$.

Results: A total of 22 preterm patients were included, of which 12 were female (54.5%) and 10 were male (45.5%). The mean gestational age was 30.955 ± 1.037 weeks, birth weight had an estimated mean of $1,441.136 \pm 165.01$ grams. Six patients (27.3%) were found to have Metabolic Bone Disease of Prematurity. Loop diuretic use showed correlation with metabolic bone disease statistically significant with a $p = 0.013$ (z-score), with a mean use of 4.8 days. The second related variable was prolonged use greater than 14 days of total parenteral nutrition, with a correlation of 0.005 (z-score).

Conclusions: With this study we conclude that the use of steroids and some other variables were not significantly associated with the presence of MBDP. The administration of PTN for more than 14 days and the use of diuretic showed a statistically significant relationship, correlating these findings with the literature. It was observed that patients with bronchopulmonary dysplasia are at special risk of developing this disease, since it is a population in which diuretics are frequently used, so we suggest a thorough evaluation and if diuretic administration is required for 5 days or more, a control of serum markers for the detection of osteopenia should be added during follow-up.

Marco teórico

La Enfermedad Metabólica Ósea del prematuro se debe a una alteración en el metabolismo del calcio y fósforo post natal, la cual condiciona una baja mineralización. La prevalencia de la enfermedad varía en los estudios reportando cifras desde un 16% en estudios de países de ingresos elevados, comparado con el 48% encontrado en un estudio del Hospital de Pediatría en Guadalajara. La población con mayor riesgo es aquella con muy bajo peso al nacer (16-40%) y extremadamente bajo al nacer (55%). (Ríos M y Co. 2016)^{3,4}

El metabolismo fosfo-cálcico se encuentra regulado por un eje paratiroides – riñones, el cual puede verse afectado por múltiples factores intrínsecos y extrínsecos. El proceso de mineralización ósea inicia durante la etapa embrionaria a las 25 SDG, por otro lado la mayor parte de la transferencia transplacentaria de minerales y su almacenamiento se da durante el tercer trimestre, por este motivo, los recién nacidos prematuros presentan menos reservas minerales que los vuelve altamente susceptibles sumando el manejo posnatal que se vuelve necesario tal como el uso de nutrición parenteral, diuréticos de asa y esteroides alterando aún más la mineralización ósea.

Conviene subrayar que algunos estudios sugieren que la presencia de Enfermedad Metabólica Osea en el recién nacido pudiera considerarse un factor de riesgo para la presencia de osteoporosis en el adulto²¹.

Fisiología fetal y neonatal

Durante la semana 25 de gestación se inicia el paso de minerales de la madre al feto a través de transporte activo en la placenta, el cual es independiente de las concentraciones de calcio y fósforo en la madre⁵. La concentración de estos elementos en la sangre fetal se encuentra en aproximadamente 20% mayor que en la madre², a su vez estos elementos influyen sobre la actividad de osteoblastos, incrementando el almacén de calcio y fosfato en la matriz ósea. La hipercalcemia fetal, tiene la función de incrementar el material osteoide, lo cual incrementa el espesor trabecular, con lo que aumenta a su vez el volúmen de hueso.

Existen enfermedades metabólicas que condicionan una mayor actividad osteoclástica por lo que la remodelación ósea in útero se ve afectada. Durante la etapa fetal la función de transporte de minerales la mantiene la placenta, posteriormente este papel pasará al tubo digestivo y los riñones.

Simultáneamente durante el crecimiento in útero, el organismo con hipercalcemia mantiene niveles bajos de paratohormona debido a la acción de los receptores sensibles al calcio, el calcitriol se encuentra a su vez disminuido por supresión de la enzima alfa 1 hidroxilasa. Por el contrario, encontraremos niveles altos de calcitonina, hasta dos veces los niveles séricos maternos, debido a que la producción de ésta se realiza tanto por la tiroides fetal como por la placenta, estos niveles favorecen a su vez el almacenamiento de calcio durante el tercer trimestre.

Al momento del nacimiento se interrumpe el aporte de minerales de la placenta, por otra parte el incremento de pH sanguíneo ante el inicio de la función respiratoria descende los niveles de calcio ionizado desde las primeras 12-24 horas, en consecuencia estos cambios estimularán la remodelación ósea, disminuyendo la densidad del hueso¹.

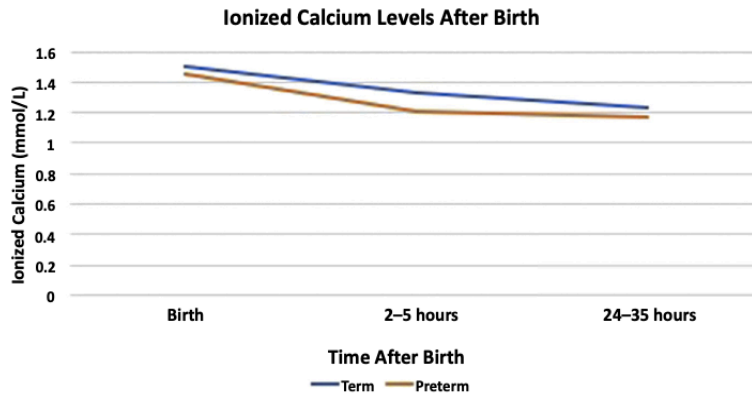


Figura 1. Tomada de Karpen HE. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. Clin Perinatol. 2018 Mar;45(1):129–41.

Un recién nacido de término posee aproximadamente 30 gramos de calcio, del cual 99% se encuentra dentro de la matriz ósea y el resto en los líquidos corporales y tejidos blandos, éste se encuentra en 3 formas principales: calcio ionizado libre, calcio unido a proteínas (principalmente albúmina) y asociado en complejos de bicarbonato, citrato o fosfato. Durante los primeros días de vida el recién nacido presentará un descenso en los niveles de calcio en su fracción ionizada y la unida a proteínas, aunque este descenso inicia a partir de las 2 horas de vida, alcanza su nadir a las 36 horas (Ver Figura 1) es necesario recalcar que este cambio resulta más marcado en los neonatos pretérmino debido a los bajos niveles del reservorio mineral, así mismo presentarán un descenso marcado de fósforo, recuperando los niveles normales dentro de la primera semana de vida dado que la excreción renal se encuentra disminuida por la inmadurez tubular. Ésta sustancia la podemos encontrar en las siguientes formas en el organismo: ionizado, unido a proteínas y unido a complejos^{2,5}.

La homeostasis mineral se lleva a cabo a través de la glándula paratiroides y el riñón, ahora veamos, la hormona paratiroidea (PTH) inicia su producción y secreción desde la vida in útero, encontrándose con niveles séricos bajos por el estado de hipercalcemia fetal, de manera que los niveles de PTH se elevan después del nacimiento estimulados por el descenso de calcio sérico. Como resultado del incremento de la actividad osteoclástica, la reabsorción ósea y el aumento de la excreción renal de fósforo la PTH inicia su función, por consiguiente favorece una mayor producción de 1,25 dihidroxivitamina D, siendo el metabolito activo de la vitamina D el que propicia una adecuada absorción intestinal de calcio y de fósforo.

Cuando existe una deficiencia de uno o más factores que intervienen en la mineralización ósea, se produce osteopenia como resultado de una mayor actividad de los osteoclastos, lo cual predispone a la aparición de fracturas patológicas.

Factores de riesgo

Es necesario recalcar que existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de la EMOP, tanto pre como postnatales, como neonatólogos, es difícil intervenir para evitar los factores prenatales tales como preeclampsia, corioamionitis, parto pretérmino y bajo peso al nacimiento, sin embargo existen intervenciones posnatales que conllevarán la presencia de EMOP, las cuales es preciso conocer para valorar su intervención necesaria o modificarlos. Los principales son: el inicio tardío de alimentación enteral, uso de nutrición parenteral prolongada (mayor a 2 semanas), administración de diuréticos de asa y esteroides, algo semejante ocurre con el inicio tardío en la administración de vitamina D (> 14 días) como concluye Dina Angelika et al (2021)²¹; así como la presencia de otras patologías desarrolladas en el prematuro tales como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, enfermedad renal o hepática¹.

Nutrición Parenteral.

Las condiciones de nacimientos del prematuro pueden requerir un inicio tardío de la alimentación enteral o incluso un ayuno prolongado lo que ocasionará un menor aporte de calcio y fósforo, de manera que la Academia Americana de Pediatría recomienda una ingesta diaria de 140-160 mg de calcio / 100 kcal, así como 95-108 mg de fosfato / 100 kcal. Algunas fuentes sugieren que la absorción intestinal de calcio en el recién nacido es proporcional a la ingesta, independientemente de los niveles de vitamina D de modo que la propuesta actual es iniciar la suplementación de vitamina D desde los 8 días de vida extrauterina^{5,15}. (Karpen HE, 2018)

Debido a la solubilidad limitada en la NPT, la ingesta de calcio y fósforo rara vez es suficiente para satisfacer las necesidades de mineralización ósea en el recién nacido, por lo que el uso de la nutrición parenteral por más de 14 días se considera un factor de riesgo importante¹⁸.

Algunos estudios han informado que con el uso de una nutrición parenteral agresiva temprana con proteínas y suministro energético conlleva a un riesgo en el desequilibrio electrolítico incluyendo la hipofosfatemia, hipercalcemia e hipocalemia. A pesar de que el fosfato para uso intravenoso, es el elemento ideal para administrarse en la NPT, muchos lugares no cuentan con ese recurso, limitando su administración al recién nacido, hay que mencionar además que durante la preparación de la NPT existe un riesgo de contaminación por aluminio y precipitación de minerales, lo que incrementa el riesgo de EOM.

Diuréticos

Con respecto a la administración de algunos medicamentos que tienen efectos sobre el metabolismo del calcio hay que mencionar el uso de diuréticos administrado a bebés prematuros con displasia broncopulmonar, que como se ha dicho se considera un factor de riesgo importante para la presencia de EOM¹⁶.

La furosemida tiene actividad a nivel del asa de Henle, inhibiendo el cotransportador $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$, con lo que disminuye la absorción de sodio y cloro, incrementando a su vez la excreción de agua y de calcio, simultáneamente el aumento de calciuria puede explicar la contribución del diurético de asa al menor contenido mineral del hueso y a largo plazo, el desarrollo de osteopenia y fracturas en estos pacientes. Sin embargo, es posible que no sea este el único mecanismo implicado, a pesar de que es más frecuente en población adulta, similarmente existe reporte de casos neonatales de asociación de furosemida con hiperparatiroidismo secundario.

Los diuréticos tiazídicos inhiben el cotransportador Na^+Cl^- del túbulo contorneado distal e incrementan la pérdida de sodio y agua a este nivel, de forma compensatoria esto incrementa la reabsorción tubular de calcio y agua a nivel proximal, por lo que algunos autores sugieren el uso de tiazidas sobre los diuréticos de asa para el manejo de pacientes crónicos^{2, 22}.

Esteroides

Aceca de la administración de esteroides post natales la cual es una práctica frecuente en las unidades neonatales, especialmente en pacientes prematuros con displasia broncopulmonar. Estas sustancias se han relacionado con disminución del crecimiento lineal y de la mineralización ósea. Los mecanismos exactos a través de los cuales tienen estos efectos se encuentran poco descritos pero se menciona un efecto directo sobre el esqueleto al disminuir la actividad de los osteoblastos; así como al inducir la apoptosis de estas células y reduciendo su vida media. A su vez incrementan

la actividad osteoclástica, con lo que favorecen la resorción ósea. También parecen disminuir la absorción transcelular gastrointestinal de calcio a través de su acción sobre los receptores TRPV6, Calbindina D y PMCA1b².

Finalmente, se ha descrito que la falta de estímulos mecánicos por una falta de movimientos dentro del útero se ha asociado también a una menor densidad ósea.

Existen otros factores de riesgo postnatales tales como la suplementación inadecuada de calcio y fósforo o la suplementación tardía de vitamina D, definida como el inicio en su administración después de 15 días de vida²¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad requiere un tamizaje oportuno y un adecuado seguimiento de los pacientes. Es necesario tener en cuenta que las manifestaciones clínicas suelen tener una aparición tardía y cuando ya existe un alto nivel de osteopenia.

Estudios de laboratorio

El calcio sérico resulta poco útil para la vigilancia y diagnóstico de EMOP, a pesar de ser uno de los estudios más fáciles de conseguir en nuestro medio. Esto se debe a que existe un hiperparatiroidismo secundario compensatorio que los mantiene normales o elevados. Por otro lado, el fósforo sérico es uno de los marcadores más tempranos de alteraciones en el equilibrio del metabolismo mineral, encontrando que valores por debajo de 5.6 mg/dL se asocian con osteopenia visible por radiografía. La fosfatasa alcalina es una sustancia que presenta un incremento paulatino desde el nacimiento, alcanzando el pico máximo alrededor de las 6 a 12 semanas de vida. Los niveles séricos de esta sustancia, marcador osteoblástico de la formación ósea, suele ser utilizado para el cribado de EMO en prematuros. En años recientes, Enas et al. encontraron que los niveles de fosfatasa alcalina en pacientes osteopénicos son más elevados que en los pacientes no osteopénicos a las 8 semanas de vida posnatal. (18)

Existe bastante controversia para definir un punto de corte en los valores de fosfatasa alcalina que sirvan para diagnosticar la enfermedad metabólica ósea del prematuro. Sin embargo, varios autores coinciden en que niveles mayores a 700 UI/L se relacionan con desmineralización ósea, encontrando desde las 500 UI/L una alteración en el equilibrio del metabolismo fosfo cálcico.

Para menores de 33 SDG, se considera el diagnóstico con cifras de FA > 900 UI/L junto con hipofosforemia menor a 5.6 mg/dL persistente, refiriendo una sensibilidad de 70% y especificidad de 100%. Desafortunadamente se sabe que estos niveles elevados se relacionan con un riesgo de fractura inminente por lo que las propuestas actuales se enfocan en encontrar valores de corte más bajos que puedan predecir una tendencia a la desmineralización.

La frecuencia de las determinaciones aún no se encuentra bien establecida, se recomienda una determinación basal al nacimiento a las 48 horas de vida de niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, sin embargo no se ha observado buena sensibilidad y especificidad por lo que al contar el paciente con factores de riesgo, se recomienda realizar una segunda determinación a las 4 semanas de vida extrauterina. En caso de contar con sospecha para el desarrollo de la enfermedad, continuar con determinaciones cada 2 semanas y, una vez establecido el diagnóstico, la determinación de los mismos parámetros deberá solicitarse cada semana con el fin de contar con una curva que permita evaluar las medidas de intervención aplicadas.

Otros marcadores descritos son la Paratohormona y los niveles de vitamina D. La paratohormona se ha reportado útil para determinar descenso en mineralización ósea en los pacientes con edad corregida de término. Niveles séricos de PTH mayores a 100 pg/ml en recién nacidos pretérmino

sugiere un alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad ¹². Los niveles altos de parathormona indican no solamente un hiperparatiroidismo secundario, si no también, una alteración en la reabsorción de fosfato a nivel renal.

El ultrasonido cuantitativo tiene algunas ventajas como ser libre de radiación y de bajo costo, sin embargo requiere personal altamente calificado y con entrenamiento para un diagnóstico certero y confiable⁴.

El estudio considerado el “estándar de oro” para el diagnóstico de la Enfermedad Ósea Metabólica es la absorciometría dual de rayos X, pero debido a los altos costos y baja distribución en los centros hospitalarios, se han enfocado los estudios en la comparación con otros más asequibles.

Como se ha comentado extensamente, existen múltiples marcadores y estudios propuestos para el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, la mayoría son estudios inespecíficos por lo que se requiere un abordaje clínico integral con estos pacientes. Debido a que se trata de un padecimiento metabólico de aparición tardía, cada vez más autores sugieren un seguimiento más prolongado de los pacientes prematuros, con revaloraciones que incluyan toma de muestra para fosfatasa alcalina por lo menos 2 semanas después de su egreso¹⁴.

Planteamiento del problema

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP), antes llamada osteopenia del prematuro, es un desorden metabólico multifactorial con alteraciones bioquímicas y radiológicas que se asocian a desmineralización ósea, afecta a los recién nacidos prematuros, especialmente aquellos con muy bajo peso al nacer, siendo inversamente proporcional a la edad gestacional de los mismos, alterando su mineralización ósea. La prevalencia general de la enfermedad varía mucho en los diferentes estudios, ya que es una complicación tardía de la prematurez y el diagnóstico suele realizarse entre las semanas 4-8 de vida, encontrando ya en este momento alteraciones del crecimiento, incluso la presencia de fracturas patológicas¹.

Durante el manejo requerido del recién nacido prematuro se expone al paciente a los factores de riesgo establecidos para la aparición de esta patología, sin embargo estos manejos pueden ser modificables o incluso evitables, por lo que se pretende demostrar la influencia directa de estos componentes sobre la aparición de la enfermedad, intentando minimizar el uso de estos agentes cuando la patología de base lo permita.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo más asociados a la enfermedad ósea metabólica del prematuro en los pacientes menores de 34 semanas de gestación del HRLALM?

Justificación

Identificar el valor de los factores de riesgo tales como el uso de nutrición parenteral, diuréticos y esteroides en el recién nacido prematuro menor de 34 SDG, ayudará a implementar estrategias que eviten la presencia de la Enfermedad Ósea Metabólica previniendo fracturas patológicas y alteraciones del crecimiento en el paciente prematuro.

Objetivos

Objetivo General

- Determinar si el manejo con nutrición parenteral, diuréticos y esteroides representan factores de riesgo para la Enfermedad Ósea Metabólica en los recién nacidos < 34 SDG atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo 01 marzo del 2021 – 01 de marzo del 2022.

Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de enfermedad metabólica ósea del prematuro en los pacientes menores de 34 SDG atendidos en el HRLALM.
- Identificar la incidencia de enfermedad metabólica ósea del prematuro en pacientes egresados durante su seguimiento hasta las 44 SDG.
- Descripción de las principales acciones terapéuticas utilizadas en los pacientes con factores de riesgo.

Hipótesis

H1: Los pacientes prematuros menores de 34 SDG atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo del 01 de marzo del 2021 al 01 de marzo del 2022, manejados con nutrición parenteral, diuréticos y esteroides presentarán Enfermedad Ósea Metabólica del prematuro.

H2: La incidencia de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro en los pacientes menores de 34 SDG atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo del 01 de marzo del 2021 al 01 de marzo del 2022 será menor a la incidencia reportada en literatura.

H0: Los pacientes prematuros menores de 34 SDG atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo del 01 de marzo del 2021 al 01 de marzo del 2022 manejados con nutrición parenteral, diuréticos y esteroides no presentarán Enfermedad Ósea Metabólica del prematuro.

Material y métodos

Se ejecutó un estudio prospectivo, longitudinal con una población de los recién nacidos prematuros menores a 34 semanas de gestación atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en un periodo de un año desde el 01 de marzo de 2021 hasta el 01 de marzo de 2022. Se llevó a cabo la toma de muestras seriadas con marcadores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y paratohormona en las semanas 4, 8 y 12 de vida extrauterina. La Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro es una enfermedad con una incidencia y prevalencia

desconocidas en nuestra unidad, por lo que al tratarse globalmente de un padecimiento infradiagnosticado y de baja prevalencia, se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia en el que fueron incluidos todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio en el periodo acordado. No se requiere por lo tanto cálculo de muestra.

Se consideraron como criterios de inclusión: Recién nacidos prematuros menores de 34 SDG nacidos en la unidad de Neonatología del HRLALM del ISSSTE durante el periodo marzo 2021 hasta marzo 2022 y Recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación referidos de otros centros hospitalarios. Por otra parte los criterios de exclusión fueron Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores y en cuanto a los criterios de eliminación se considero la defunción del recién nacido dentro del plazo de seguimiento establecido.

Previa firma de consentimiento informado por parte de los padres del neonato, se realizó la toma de muestra sanguínea por punción, siendo enviadas al laboratorio central de nuestra unidad para procesamiento de calcio y fósforo con equipo Cobas 8000 a través de colorimetría punto final, la determinación de fosfatasa alcalina se llevo a cabo con equipo Cobas 6000 c 501 a través de fotometría, para la determinación de paratohormona se utilizo el equipo Cobas e 601 a través de electroquimioluminiscencia. Los valores encontrados fueron registrados desde la primera muestra hasta los últimos estudios al cumplir las 12 semanas de vida. Los factores de riesgo post natales asociados a la aparición de la EMO fueron recabados y registrados en las hojas de recolección de datos. (anexo 1)

Las variables incluidas fueron: edad gestacional y peso al nacimiento, duración de administración de nutrición parenteral total, días de ayuno y total de días para alcanzar la vía enteral completa, uso de diuréticos y esteroides sistémicos, además comorbilidades como displasia broncopulmonar y enterocolitis necrosante fueron incluidas, así mismo los días de vida a los que se inicio la administración de vitamina D. Se utilizó estadística descriptiva para ordenar y resumir los datos. Los casos con diagnóstico de Enfermedad Ósea Metabólica del Prematuro fueron identificados como aquellos con la presencia de elevación de fosfatasa alcalina, hipocalcemia y/o hipofosfatemia. Se utilizaron valores de corte de fosfatasa alcalina mayor a 500 UI/l, calcio menor a 7 mg/dL, fosfato menor a 5.4 mg/dL comparándose estas alteraciones con la presencia de elevación de hormona paratiroidea (PTH) mayor a 100 pg/ml.

Descripción de variables

Tabla 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (elaboración propia) Anexo 1

Paciente			Número de registro	
Sexo	Edad gestacional	Peso al nacimiento	Días de Nutrición Parenteral Total	Días de ayuno
Inicio de vitamina D (días de vida)	Diurético de asa	Esteroide	Enterocolitis necrosante	Displasia broncopulmonar
Determinación de niveles séricos				
Estudio	Primera (4 semanas de vida)	Segunda (8 semanas de vida)	Tercera (12 semanas de vida)	
Calcio				
Fósforo				
Fosfatasa Alcalina				
PTH				

Criterios diagnósticos de:

- Enfermedad Ósea Metabólica del Prematuro
 1. Fosfatasa Alcalina mayor o igual a 500 UI/l
 Más uno de los siguientes:
 1. Fósforo sérico < 5.6 mg/dl
 2. Hipocalcemia <7mg/dl o hipercalcemia > 11 mg/dl
 3. Paratohormona > 100 pg/ml

Plan de análisis estadístico

Se empleo estadística descriptiva e inferencial para el establecimiento de los factores de riesgo postnatales, la magnitud de su efecto y la posible presencia de variables de confusión, se realizó además el procesamiento de datos a través del programa Wizard Pro versión 23, obteniendo el cual se consideró estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.05$. Los resultados se presentan a través de gráficos y tablas. Se presentarán los resultados a través de gráficos y tablas.

Consideraciones éticas

Con base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación se establecen los lineamientos y principios generales a los cuales se somete esta investigación para atender los aspectos éticos que garantizan la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación.

Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud - 06/01/1987

Titulo segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, se destacan de este reglamento los siguientes artículos:

Capitulo I. Disposiciones comunes

Artículo 17.

Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

II. Investigación con riesgo mínimo: dentro de esta categoría encontramos estudios prospectivos que emplean procedimientos comunes como exámenes físicos o psicológicos entre los que se consideran: pesar, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, colección de excretas y secreciones, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, entre otros.

III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, incluyen: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos, estudios que incluyan extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, entre otros.

En este estudio se realiza la toma de muestras sanguíneas por punción con extracción de sangre menor al 2% del volumen circulante correspondiente en los recién nacidos por lo que se clasifica como una INVESTIGACIÓN CON RIESGO MÍNIMO.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas vigentes nacionales e internacionales, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, y a la declaración de Helsinki, realizada en la Asamblea Médica Mundial y su última enmienda.

Esta investigación en todas sus etapas está basada en los principios éticos del Informe Belmont de 1979, así como en las recomendaciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Buenas Prácticas Clínicas (ICH GCP, por sus siglas en inglés), ya que se basa en mantener los cuatro principios de la bioética:

1. Autonomía. El respeto por las personas incluye el reconocer la autonomía de todas las personas. Debido a que los pacientes no se encuentran en condiciones de otorgar consentimiento para los procedimientos por la edad, se obtendrá el mismo por parte de los padres o tutores a través de un formato de Consentimiento Informado; pudiendo los mismos rechazar la toma de muestras en caso que lo deseen, por lo que no interfiere con la autonomía.
2. No maleficencia. En este protocolo no se dará mal uso ni se generará ningún daño a la información obtenida.
3. Beneficencia. Se debe actuar en beneficio del otro, promoviendo su bienestar, defendiendo sus derechos, evitando daños y eliminando condiciones de riesgo, malestar y dolor. En este estudio se realiza la toma de muestras de pacientes que presentan factores de riesgo para presentar la EMOP por lo que los resultados obtenidos permitirán la detección temprana de la enfermedad en ellos, así como ajustes al tratamiento en los casos correspondientes. Uno de los principios de este protocolo consiste en obtener información que en un futuro pueda beneficiar a la población y así disminuir la incidencia de este padecimiento en futuros pacientes.
4. Justicia. Se procurará justicia bajo igualdad y sus necesidades individuales. Las potenciales participantes se seleccionarán con equidad y justicia, donde no existirá ningún tipo de discriminación.

La base de datos que concentrará la información personal de los pacientes, así como su información de contacto, existirá en una única copia resguardada por el grupo de investigación y será manejada con estricta confidencialidad.

Durante el desarrollo de esta investigación, se realizará una recolección de datos utilizando variables cuantitativas y cualitativas sin evidenciar los datos personales del recién nacido ni de su madre. De la misma forma, ningún producto de la investigación expondrá la identidad de los individuos partícipes y estos solo serán utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los participantes sólo serán identificados por codificación (a través de un número de registro) y la información de reconocimiento, como nombre, dirección, número de expediente, telefónicos, etc., no serán recolectados para este estudio. De la misma forma, los datos recopilados a la finalización del estudio serán destruidos en un plazo no mayor a un año.

Se anexa formato de Consentimiento Informado. (Anexo 2)



GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



Carta de Consentimiento Informado

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

Ciudad de México a ____ de ____ del ____

Nombre de Paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Número de Expediente: _____

Servicio: _____

Yo _____ de _____ años de edad, _____ del menor, reconozco que se me explicó y entendí el motivo por el cual se realiza el procedimiento TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE para realizar los estudios CALCIO, FÓSFORO, FOSFATASA ALCALINA Y PARATOHORMONA en este hospital como parte del Protocolo de Enfermedad Ósea Metabólica del Prematuro. Entiendo los riesgos del procedimiento: sangrado, equimosis, dolor local, infección del sitio de punción. Doy mi consentimiento sin obligación y por decisión propia para que se efectúe el mismo, consciente de que se busca el beneficio del menor.

Declaro haber sido informado de mi capacidad para poder retirar en cualquier momento el consentimiento para la toma de muestras y para retirar al menor del protocolo.

Nombre completo y firma del representante legal al tratarse de un menor de edad

Testigo 1

Testigo 2

Resultados

Distribution of GENERO

Se incluyeron un total de 22 pacientes prematuros que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados. La muestra presentó un comportamiento homogéneo en lo que respecta al género y a la edad gestacional. De los 22 pacientes, 12 fueron de género femenino (54.5%) y 10 género masculino (45.5%), representado en la Figura 2.

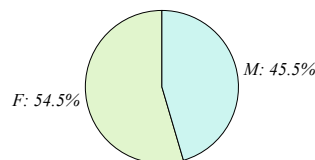
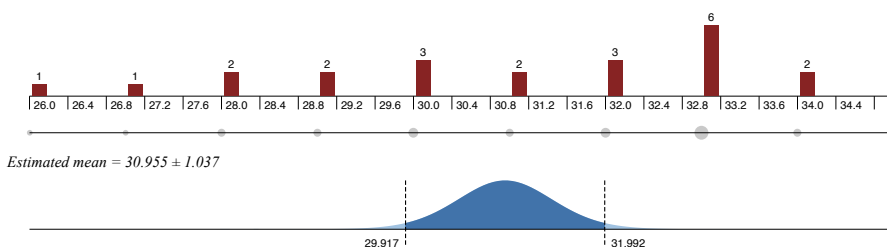


Figura 2. Distribución de la población por género

Figura 3. Distribución de la población de acuerdo con edad gestacional.

Distribution of SDG

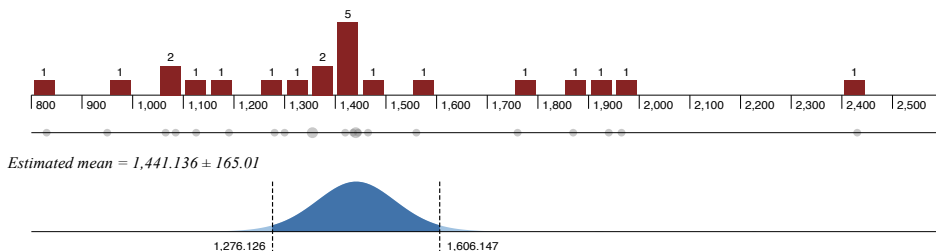


La media de la edad gestacional fue de 30.955 ± 1.037 semanas, encontrando un predominio de pacientes de 33 semanas de

gestación.

Figura 4. Distribución de la población de acuerdo con peso al nacimiento.

Distribution of PN



En la Figura 4 se presenta la distribución de la población de acuerdo con su peso al nacer. Ésta presenta una distribución heterogénea

(p = 0.016) con una media estimada de 1,441.136 ± 165.01 gramos.

De las variables estudiadas, se encontró homogeneidad de la muestra (p > 0.05) para el uso de diuréticos, nutrición parenteral prolongada, presencia de displasia broncopulmonar, fosfatasa alcalina elevada, hipofosfatemia, ayuno prolongado y tiempo de inicio de suplemento de vitamina D.

VARIABLE	RESULTADO	PRUEBA ESTADÍSTICA	p
SEMANAS DE GESTACIÓN (SDG)	30.955 ± 1.037 Mínimo: 29.917 Máximo: 31.9902	Kolmogorov-Smirnov	p = 0.128
PESO AL NACER (GRAMOS)	1,441.136 ± 165.01 Mínimo: 1,276.126 Máximo: 1,606.147	Kolmogorov-Smirnov	p = 0.016
GÉNERO	Femenino: 12 (54.5%) Masculino: 10 (45.5%)	z-score	p = 0.670

USO DE DIURÉTICO DE ASA	NO: 13 (59.1%) SI: 9 (40.9%)	z-score	p = 0.394
DÍAS DE DIURÉTICO DE ASA	1.864 ± 1.147	Komogorov-Smirnov	p < 0.001
USO DE ESTEROIDE SISTÉMICO	SI: 5 (22.7%) NO: 17 (77.3%)	z-score	p = 0.011
NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA (>14 DÍAS)	SI: 8 (36.4%) NO: 14 (63.6%)	z-score	p = 0.201
TIEMPO EN ALCANZAR VÍA ENTERAL >7 DIAS	SI: 11 (50%) NO: 11 (50%)	z-score	p = 1.000
AYUNO >4 DIAS	SI: 11 (50%) NO: 11 (50%)	z-score	p = 1.000
INICIO TARDÍO DE VITAMINA D (>15 DÍAS)	SI: 11 (50%) NO: 11 (50%)	z-score	p = 1.000
ENTEROCOLITIS NECROSANTE	SI: 2 (9.1%) NO: 20 (90.9%)	z-score	p < 0.001
DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)	SI: 14 (63.6%) NO: 8 (36.4%)	z-score	p = 0.201
FOSFATASA ALCALINA >500	SI: 7 (31.8%) NO: 15 (68.2%)	z-score	p = 0.088
FÓSFORO <5.6	SI: 7 (31.8%) NO: 15 (68.2%)	z-score	p = 0.088
CALCIO SÉRICO >11	SI: 2 (9.1%) NO: 20 (90.9%)	z-score	p < 0.001
PARATOHORMONA >100	SI: 1 (4.5%) NO: 21 (95.5%)	z-score	p < 0.001
ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA	SI: 6 (27.3%) NO: 16 (72.7%)	z-score	p = 0.033

Tabla 3. Elaboración propia. Distribución de variables en la población.

En relación al uso de diurético (Figura 5) encontramos un total de 9 pacientes (40.9%) y 13 pacientes (59.1%) sin requerimiento del mismo, en cuanto a la distribución encontramos un predominio de uso del diurético durante 5 días, máximo 7 en un paciente y una media estimada de 1.864 ± 1.147 días entre toda la población. (Figura 6). El promedio de días de uso en los pacientes con la variable positiva (uso de diurético) fue de 4.5 días.

Distribution of DIURETICO

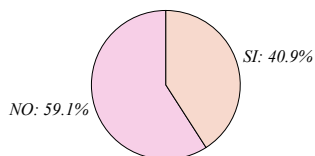


Figura 5. Distribución de prematuros con uso de diurético de asa

Distribution of DÍAS DIURÉTICO

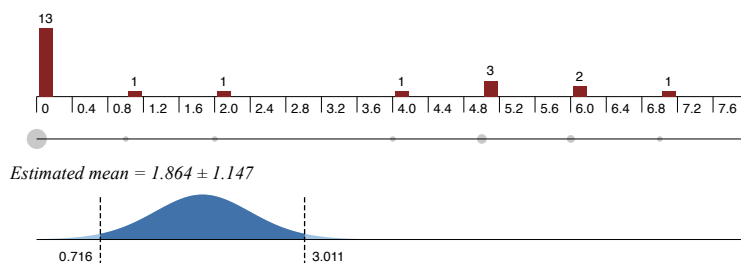


Figura 6. Distribución de los días de uso de diurético de asa en la población.

Se encontró un total de 5 pacientes que utilizaron esteroide sistémico durante su estancia, equivalente al 22.7 % de la población. (Figura 7)

Distribution of ESTEROIDE SISTEMICO

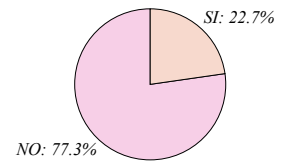


Figura 7. Pacientes con uso de esteroide sistémico.

Morbilidades: Enterocolitis necrosante (ECN) y Displasia broncopulmonar (DBP). Se presentaron 2 pacientes con ECN (9.1 %) (Figura 8), mientras que el 63.6 % de la población (20) presentó diagnóstico de displasia broncopulmonar (N = 14), (Figura 9).

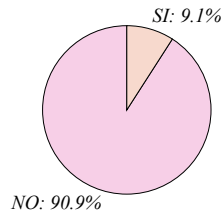


Figura 8. Distribución de pacientes con enterocolitis necrosante.

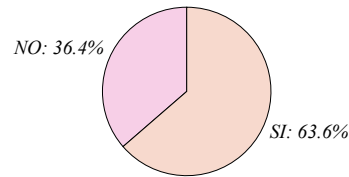
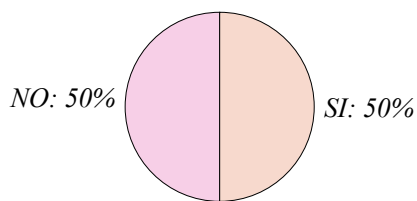


Figura 9. Distribución de pacientes con DBP

Las variables nutricionales de interés fueron: presencia de ayuno mayor a 4 días, tiempo en alcanzar la vía enteral completa mayor a 7 días, uso prolongado de nutrición parenteral total (> 14 días) y el inicio tardío de suplemento de vitamina D (después de 15 días de vida). En la Figura 10 se observa que la mitad de la población (N=11) inició su alimentación después de 4 días de vida, mientras que el mismo porcentaje (50%) tardó más de una semana en alcanzar la alimentación enteral completa (Tabla 3).

Figura 10. Distribución de pacientes con inicio de alimentación después de los 4 días de vida

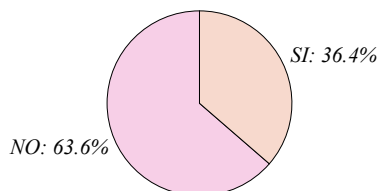


Distribution of NPT PROLONGADA

De los 22 pacientes incluidos, 8 recibieron apoyo con nutrición parenteral total durante 14 días o más. En la figura 11 se observa la distribución de la muestra, representando un 36.4% de pacientes con NPT prolongada.

Finalmente, el inicio de suplementación con Vitamina D se

Distribution of INICIO TARDIO VIT D



consideró tardío después de los 15 días de vida, encontrando que el 50 % de los pacientes la inició antes de este corte. (Figura 12)

Figura 11. Distribución de pacientes con NPT prolongada.

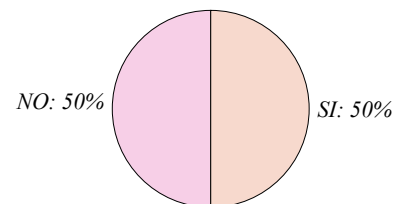
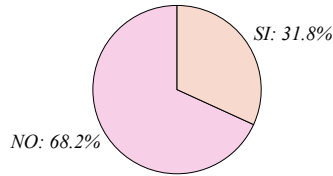


Figura 12. Pacientes con inicio tardío de vitamina D

Para las variables bioquímicas se consideraron determinaciones séricas de Paratohormona, fosfatasa alcalina, calcio sérico y fósforo sérico, con sus respectivos valores de corte definidos previamente (Ver Tabla 3).

Distribution of FA > 500



Un 31.8% de los recién nacidos, equivalente a 7 pacientes, presentaron determinaciones de Fosfatasa Alcalina mayores a 500 UI/l. (Figura 13) Los niveles de calcio sérico se encontraron elevados en 2 de los pacientes (9.1%), en la figura 14 se observa la distribución en la que la mayoría de los sujetos mantuvo

niveles séricos normales (90.9%, n = 20).

Figura 13. Pacientes con niveles de FA > 500 UI/l

Para los niveles de fósforo sérico, 7 recién nacidos (31.8%) reportaron niveles menores a 5.6 mg/dL. (Figura 15). De los 22 pacientes incluidos, únicamente uno presentó niveles de Paratohormona mayores a 100 pg/ml (Figura 16).

Distribution of CA > 11

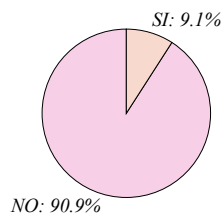


Figura 14. Pacientes con niveles de calcio > 11 mg/dl

Distribution of P < 5.6

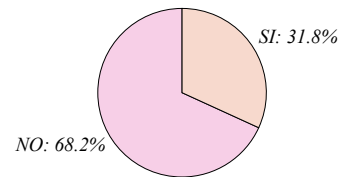


Figura 15. Pacientes con niveles de fósforo < 5.6 mg/dl

Distribution of PTH > 100

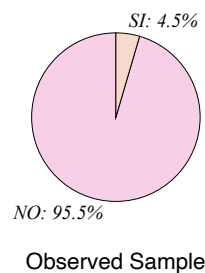


Figura 16. Pacientes con niveles de paratohormona > 100 pg/ml

Los pacientes que cumplieron con los criterios establecidos para Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro fueron 6 (27.3%) contra 16 (72.7%) que no la presentaron (Figura 17).

Distribution of EMO

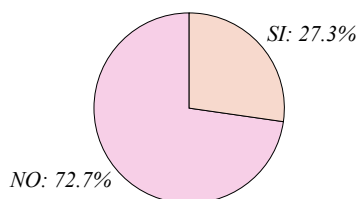


Figura 17. Distribución de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Ósea Metabólica del Prematuro.

Análisis de datos

Se realizó el procesamiento de datos en el programa Wizard, realizando correlación entre las variables registradas en la Tabla 3 y el resultado esperado de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro (EMO). Las pruebas estadísticas utilizadas y su resultado se detallan a continuación en la Tabla 4:

VARIABLES	PRUEBA ESTADÍSTICA	RESULTADO
EMO / SEMANAS DE GESTACIÓN	Chi cuadrada	p = 0.094
EMO / PESO EN GRAMOS	Chi cuadrada	p = 0.059
EMO / GÉNERO	z-score	p = 0.793
EMO / USO DE DIURÉTICO	z-score	p = 0.013 *
EMO / DÍAS DE DIURÉTICO	Chi cuadrada	p < 0.001 *
EMO / USO DE ESTEROIDE SISTÉMICO	z-score	p = 0.062
EMO / AYUNO > 4 DÍAS	z-score	p = 0.056
EMO / TIEMPO > 7 DÍAS EN ALCANZAR VIA ENTERAL COMPLETA	z-score	p = 0.056
EMO / INICIO TARDÍO DE VITAMINA D	z-score	p = 0.338
EMO / NPT PROLONGADA	z-score	p = 0.005 *
EMO / ENTEROCOLITIS NECROSANTE	z-score	p = 0.364
EMO / DISPLASIA BRONCOPULMONAR	z-score	p = 0.030 *
EMO / FA >500	z-score	p < 0.001 *
EMO / P <5.6	z-score	p < 0.001 *
EMO / CA >11	z-score	p = 0.449
EMO / PTH	z-score	p = 0.095

Tabla 4. Elaboración propia. Análisis estadístico y correlación de variables.

En la tabla 4 podemos observar que la variable estudiada en este protocolo relacionada con el uso de esteroides sistémico, no presentó una correlación estadísticamente significativa para la enfermedad ósea metabólica.

Por el contrario el uso prolongado de nutrición parenteral total mayor a 14 días presentó una correlación significativa de 0.005 (z score). Dentro de este estudio se consideraron otras variables nutricionales, como los días de ayuno y el inicio tardío de vitamina D lo cual no fue significativo.

Igualmente el uso de diuréticos de asa mostró correlación significativa con la enfermedad metabólica ósea con una $p = 0.013$ (z-score), conviene subrayar que la media de días de uso fue de 4.8 días marcando igualmente un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$, Chi cuadrada).

Caso parecido sucede también con 2 marcadores bioquímicos que se utilizaron, la elevación de fosfatasa alcalina y la hipofosfatemia mostraron la misma correlación estadísticamente significativa ($p < 0.001$, z-score) con la aparición de EMOP. En contraste con la hipercalcemia y la elevación de PTH, en las que el resultado no fue estadísticamente significativo.

Considerando el uso de diurético estadísticamente significativo, era esperado que los pacientes con displasia broncopulmonar similarmente presentarán un significado estadístico lo cual se pudo encontrar mediante una chi cuadrada con un valor de $p = 0,030$. De los pacientes con DBP, el 42.8% ($n=6$) cumplieron criterios para enfermedad ósea metabólica.

Discusión

La Enfermedad Ósea Metabólica del Prematuro (EMOP) es una complicación tardía secundaria a la combinación de una baja reserva mineral del recién nacido pretérmino y de los factores asociados que agravan esta condición por lo que es importante detectar los factores de riesgo sobre los cuales podemos influir para prevenir la aparición de esta enfermedad. Es por esto que en el presente estudio nos enfocamos a aquellas variables postnatales sobre las cuales tenemos mayor injerencia.

Como hemos mencionado previamente, la incidencia del padecimiento varía significativamente en los países con mayor o menor desarrollo, así como entre los centros de atención, a nivel global, se ha reportado una incidencia promedio de 16%, reportando Ríos (2016) hasta un 45% en un hospital de México. A pesar de que el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mtaeos es un hospital de tercer nivel en el que se brinda atención a recién nacidos prematuros, no existen registros hasta este momento de la incidencia, prevalencia y factores de riesgo de la EMOP, no obstante al compararlo con este estudio mexicano, nosotros encontramos una incidencia significativamente menor (27.2%) dentro de nuestra población. Esto puede obedecer al tamaño reducido de muestra de nuestra investigación, así como a las diferencias de características demográficas ya que nosotros incluimos pacientes de hasta 34 semanas de gestación, mientras que la mayor parte de los estudios se enfoca en prematuros extremos^{3, 4, 13}. Hay que mencionar además que otro factor determinante de la composición heterogénea de nuestra muestra fue el peso al nacimiento. Dentro de la población fue incluido un paciente con peso al nacer de 2,400 gramos, debido a que cumplía con edad gestacional de 34 semanas.

La finalidad de esta investigación fue la detección temprana de pacientes con EMOP, así como de los factores de riesgo postnatales asociados a ésta, sin embargo debemos considerar que existen estudios más específicos para determinar el estado de mineralización ósea del recién nacido, siendo el más utilizado en grandes centros la densitometría dual de rayos x. Sin embargo, en unidades como la nuestra en la que no contamos con dicho equipo o con la posibilidad de referir de forma rutinaria a nuestros pacientes para realizar ese tipo de estudio; es necesario establecer un protocolo de tamizaje con los recursos disponibles. Existen muchas investigaciones que han comparado

diferentes niveles de marcadores séricos con hallazgos clínico radiológicos compatibles con EMOP de manera que podemos conocer los puntos de corte que determinan un riesgo elevado de osteopenia y aquellos que nos hablan de enfermedad avanzada con alto riesgo de fracturas.

Por este motivo, los criterios para realizar el diagnóstico de nuestra población se establecieron para detectar a los pacientes en etapas tempranas: fosfatasa alcalina mayor a 500 UI/l, fósforo sérico menor a 5.6 mg/dl, paratohormona mayor a 100 pg/ml y calcio sérico mayor a 11 mg/dl.

Conviene subrayar que la presencia de hipocalcemia es un hallazgo tardío en la historia natural de la enfermedad de donde se infiere que nuestras determinaciones de calcio sérico no arrojaron dicho resultado, del mismo modo esta hipocalcemia se encuentra asociado a hallazgos radiográficos y clínicos, propios de una enfermedad avanzada. Por el contrario, los pacientes que inician con estas alteraciones del metabolismo fosfocálcico suelen presentarse con normocalcemia o hipercalcemia secundaria a la resorción ósea con la que inicia la fisiopatología de la enfermedad, así como a un hiperparatiroidismo secundario compensatorio. Como menciona Lee (2016), el calcio no es el mejor indicador para la detección o seguimiento de estos pacientes. En nuestro estudio tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa entre éste y la presencia de EMOP. Por el contrario, los marcadores bioquímicos que más estudios han encontrado útiles para la detección temprana^{11, 15} son la fosfatasa alcalina y los niveles bajos de fósforo. A pesar de que la paratohormona se ha sugerido por algunos autores como marcador temprano, en nuestro estudio no encontramos una correlación significativa para la detección de EMOP.

De manera análoga se ha descrito la relación entre el ayuno prolongado y la desmineralización ósea, sin embargo estudios como el de Angelika (2021) no han encontrado una asociación significativa entre los días de ayuno, los días hasta alcanzar volumen enteral completo y la presencia de osteopenia del prematuro, de manera semejante estos hallazgos coinciden con los resultados de nuestra investigación. Sin embargo, la administración prolongada de nutrición parenteral total como variable independiente sí es estadísticamente significativa ($p = 0.005$) y es necesario no perder de vista que va de la mano con el avance de alimentación enteral, por lo que establecer un plan para mantener una vía enteral completa en los prematuros debe continuar siendo una prioridad.

Dentro de este estudio consideramos las variables como: semanas de gestación, género, peso al nacimiento, ayuno mayor a 4 días, tiempo mayor a 7 días en alcanzar vía enteral completa, inicio tardío de vitamina D, presencia de enterocolitis los cuales no presentaron una correlación estadísticamente significativa para la enfermedad ósea metabólica.

Debemos agregar que las morbilidades como Displasia Broncopulmonar y Enterocolitis Necrosante fueron consideradas dentro de este estudio por el manejo a veces establecido así, por ejemplo la DBP es tratada en algunas ocasiones con diuréticos y la ECN requiere en su manejo días de ayuno con frecuencia prolongados.

Finalmente, una de las variables con mayor nivel de significación estadística y clínica es la presencia el uso de diuréticos de asa, dentro de las múltiples indicaciones de éstos, como se afirmó arriba suelen utilizarse en pacientes con displasia broncopulmonar para los eventos de deterioro clínico agudo. Sin embargo, con frecuencia se administran durante periodos más prolongados por lo que se debe considerar las alteraciones en el metabolismo fosfocálcico con las que pueden contribuir a un paciente que ya cuenta con otros factores de riesgo (prematurez, displasia broncopulmonar). Por su parte, Chen (2021) ha sugerido que el uso prolongado mayor a 2 semanas se relaciona con un incremento en la incidencia de pacientes con EMOP, así como su administración tardía después de la segunda a tercera semana de vida. Esto probablemente asociado a que se agrega al descenso

fisiológico de los niveles séricos de fósforo a partir de la segunda semana de vida. Dentro de nuestra población, se encontró una incidencia de 63.6% de pacientes con DBP, que por sí sólo ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para desarrollo de osteopenia ($p = 0,030$). Además, encontramos que la administración de diuréticos de asa en relación con su administración mayor a 5 días, tuvo una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Conclusiones

- Como resultado de nuestro estudio encontramos que la incidencia de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos es mayor a la reportada por la literatura a nivel global y es necesario detectar de forma temprana a aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollarla.
- En consecuencia es necesario establecer un protocolo de tamizaje y seguimiento para todos los pacientes prematuros de nuestra unidad, utilizando como marcadores de enfermedad temprana los niveles de fosfatasa alcalina y de fósforo sérico.
- En definitiva los niveles séricos de calcio son poco útiles para este tamizaje.
- En concordancia con otros estudios publicados, la nutrición parenteral prolongada es uno de los principales factores de riesgo para desarrollo de EMOP.
- Consideramos que los pacientes con displasia broncopulmonar se encuentran en especial riesgo de desarrollar EMOP, además de ser una población en la que frecuentemente se utilizan diuréticos por lo que sugerimos que a todos estos pacientes y en los que se requiera administración de diurético de asa por 5 días o más, debe agregarse durante su seguimiento un control de marcadores séricos para detección de osteopenia.

Para concluir se requieren nuevos estudios en nuestra población para determinar la efectividad de las medidas protectoras y preventivas como la administración de vitamina D y de las dosis utilizadas, así como los marcadores para dicha evaluación.

Bibliografía

1. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr*. 2019 Apr 12;7:143.
2. Sethi A, Priyadarshi M, Agarwal R. Mineral and bone physiology in the foetus, preterm and full-term neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;25(1):101076.
3. Ríos M, Salinas L, Pérez O, Barajas S, Barrera L. Factores asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia. *Acta Pediatr Mex*. 2016 mar;37(2):69-78.
4. Gaio P, Verlato G, Daverio M, Cavicchiolo ME, Nardo D, Pasinato A, et al. Incidence of metabolic bone disease in preterm infants of birth weight <1250 g and in those suffering from bronchopulmonary dysplasia. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Feb; 23:234–9.
5. Karpen HE. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. 2018 Mar;45(1):129–41.
6. Chen W, Zhang Z, Dai S, Xu L. Risk factors for metabolic bone disease among preterm infants less than 32 weeks gestation with Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr*. 2021 May 17;21(1):235.
7. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients* [Internet]. 2020 Dec 10;12(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12123786>
8. Ali E, Rockman-Greenberg C, Moffatt M, Narvey M, Reed M, Jiang D. Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2018 Jan 22;18(1):9.
9. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic bone disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr*. 2009, 35:20.doi: 10.1186/1824-7288-35-20
10. Motokura K, Tomotaki S, Hanaoka S, Yamauchi T, Tomotaki H, Iwanaga K, et al. Appropriate Phosphorus Intake by Parenteral Nutrition Prevents Metabolic Bone Disease of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2020 Aug 12; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jpen.1993>
11. You SK, Lee JE, Lee SM, Cho H-H. Metabolic bone disease in preterm infants: Relationship between radiologic grading in the wrist and serum biochemical markers. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Nov;98(11):785–91.
12. Lee J, Park H-K, Kim JH, Choi YY, Lee HJ. Bone Mineral Density According to Dual Energy X-ray Absorptiometry is Associated with Serial Serum Alkaline Phosphatase Level in Extremely Low-Birth Weight Infants at Discharge. *Pediatrics and Neonatology*. 2016 doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.005.
13. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity-National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. *Acta Paediatrica*. 2020, doi: 10.1111/apa.15654
14. Körnmann MN, Christmann V, Gradussen CJW, Rodwell L, Gotthardt M, Van Goudoever JB, et al. Growth and Bone Mineralization of Very Preterm Infants at Term Corrected Age in Relation to Different Nutritional Intakes in the Early Postnatal Period. *Nutrients*. 2017, 9, 1318; doi:10.3390/nu9121318.
15. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE-D. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine* . 2016 Sep;95(37):e4837.
16. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes.

- Nutrients* [Internet]. 2020 Dec 10;12(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12123786>
17. Isojima T, Kushima R, Goishi K, Tsuchida S, Watanabe T, Takahashi N, et al. Mineral status of premature infants in early life and linear growth at age 3. *Pediatr Int*. 2015 Oct;57(5):864–9.
 18. Tan Y-L, Tsao P-N, Chou H-C, Yen T-A, Chen C-Y. Hypophosphatemia as an Early Metabolic Bone Disease Marker in Extremely Low-Birth-Weight Infants After Prolonged Parenteral Nutrition Exposure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2020 Aug 29; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jpen.2010>
 19. Kelly A, Kovatch KJ, Garber SJ. Metabolic bone disease screening practices among U.S. neonatologists. *Clin Pediatr* . 2014 Oct;53(11):1077–83
 20. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Sep;104(5):F560–6.
 21. Angelika D, Etika R, Mapindra MP, et al. Associated neonatal and maternal factors of osteopenia of prematurity in low resource setting: A cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery* 64. 2021, 102235.
 22. Srivastava T, Jafri S, Truog WE, et al. Successful Reversal of Furosemide-Induced Secondary Hyperparathyroidism With Cinacalcet. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20163789.

