



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA

“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

**Frecuencia de Enfermedad Ósea Metabólica en el
Recién Nacido Prematuro en la sala de UCIN en un
hospital de tercer nivel.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Christian Sámano Peralta
Residente de segundo año de Neonatología.

TUTORES:

Dr. Héctor Jaime González Cabello
Pediatra Neonatólogo

Dra. Laura Leslie Luna Santos
Pediatra Neonatólogo



Ciudad de México, Mayo del 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO

PRESIDENTE

Dr. Héctor Jaime González Cabello

SECRETARIO

Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa

VOCAL

Dra. Amanda Aline Segura Esquivel



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Martes, 29 de noviembre de 2022**

Dr. LAURA LESLIE LUNA SANTOS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de Enfermedad Ósea Metabólica en el Recién Nacido Prematuro en la sala de UCIN en un hospital de tercer nivel**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3603-054

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

(Impreso)

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

ÍNDICE

	Pág.
Resumen	5
Marco Teórico	7
Planteamiento del problema	18
Justificación	19
Hipótesis	20
Objetivos	21
Material y métodos	22
Criterios de Selección	23
Variables de estudio	24
Descripción del estudio	27
Análisis de Datos	28
Aspectos éticos	29
Recursos	30
Resultados	31
Discusión	37
Limitaciones del estudio	41
Conclusiones	42
Sugerencias	43
Bibliografía	44
Anexo	48
Cronograma de actividades	52

RESUMEN

Frecuencia de Enfermedad Ósea Metabólica en el Recién Nacido Prematuro en la sala de UCIN en un hospital de tercer nivel.

Introducción: La enfermedad ósea metabólica del prematuro es una situación de importancia en neonatología ya que altera los procesos de crecimiento y desarrollo debido a que tienen riesgo incrementado de tener un contenido mineral óseo reducido y presentar enfermedad ósea metabólica. En las unidades de neonatología existen estrategias o protocolos de actuación que facilitan su determinación y manejo, sin embargo en nuestro medio no se encuentra información específica acerca de frecuencia y de factores asociados por lo que se plantea la utilidad de investigar la frecuencia de osteopenia y los factores asociados a esta.

Objetivo: Investigar cual es la frecuencia de EOM en los prematuros ingresados a la UCIN en el Hospital de Pediatría de Centro Medico Siglo XXI.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo, observacional, de una cohorte retrospectiva, que tiene como unidad de observación los expedientes clínicos de la población objetivo. Se incluirá a todos los recién nacidos prematuros de edad gestacional igual o menor de 37 semanas, con edad postnatal entre la cuarta a décima segunda semana de edad, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI independientemente del motivo de ingreso en el periodo de enero de 2017 a agosto del 2022. Se utilizará estadística descriptiva; para el análisis de las variables cualitativas se emplearán frecuencias simples y proporciones; para las variables

cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo al tipo de distribución.

Descripcion del estudio: Se elaboró una lista de los pacientes que presentaron niveles de fosfatasa alcalina mayores de 700 mg/dl, mientras estuvieron hospitalizados en la UCIN durante el período de estudio. Se revisó archivo clínico del hospital y se recolectaron los datos en una hoja diseñada específicamente para el estudio, se capturó en una base de datos electrónica EXCEL y se realizó el posterior análisis mediante el programa SPSS V20.

Resultados: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional para describir la frecuencia de enfermedad ósea metabólica en pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel. Durante el periodo de estudio comprendido del 1 de enero de 2017 a 31 de agosto de 2022, se ingresaron al servicio de Neonatología un total de 1762 pacientes por diversas enfermedades, de los cuales 547 fueron pacientes pretérmino menores de 37 SDG, que corresponde a un 31.0% del total de la población. A este grupo de pacientes se les realizó tamizaje con toma de fosfatasa alcalina al 60.8% (333 pacientes), de los cuales el 82% (273 pacientes) obtuvieron resultados negativos y el 18% (60 pacientes) de los pacientes fueron resultados positivos para EOM, de estos pacientes solo 39 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para nuestro estudio, lo que corresponde a un 7.1% con relación a pacientes prematuros y de un 2.2% del total de ingresos en la unidad.

MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD OSEA METABOLICA

La enfermedad ósea metabólica (EOM) del prematuro se define como una mineralización ósea deteriorada que presenta niveles de mineral óseo inferiores a los esperados en un feto o un recién nacido de edad gestacional y/o peso comparables, así como anomalías bioquímicas con o sin manifestaciones radiológicas acompañantes, condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente para su edad gestacional, los recién nacidos prematuros tienen riesgo incrementado de tener un contenido mineral óseo reducido y presentar la enfermedad. ⁽¹⁾

Se estima que cada año nacen 15 millones de niños prematuros, la tasa de nacimiento prematuro oscila entre el 10% y el 18% de los recién nacidos. De estos se reporta que aproximadamente el 30% de los niños prematuros a nivel mundial padecen EOM. En la actualidad, se han registrado tasas de incidencia de EOM de hasta el 32 % de los lactantes con muy bajo peso al nacer y el 54 % con extremadamente bajo peso al nacer, los cambios observados a nivel radiológico de raquitismo en recién nacidos prematuros con un peso al nacer menor de 1000 g ha disminuido de aproximadamente del 50% en 1971 a aproximadamente al 15% en 2009. Un estudio realizado en Cleveland de enero 2005 a diciembre 2010 informó que el 30,9% de los recién nacidos de peso extremadamente bajo tenían evidencia radiológica de osteopenia del prematuro. En Norteamérica la incidencia reportada por Amish Chinoy et al., en el año 2018 es de un 17-34%. ^(2,3,4,5,6)

En cuanto a la fisiopatogenia, la deposición de minerales puede verse afectada antes de que un recién nacido nazca. La función placentaria, desempeñan un papel

en el desarrollo de la osteopenia, la placenta transforma la vitamina D en 1,25-dihidroxicolecalciferol la cual permite que el fosfato sea transportado a través de la placenta hacia la circulación sanguínea del recién nacido. El transporte placentario de calcio y fósforo de la madre al feto está regulada por el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) y por la hormona paratiroidea. El calcio y el fósforo se unen para formar hidroxapatita y llevar a cabo la mineralización ósea. Si dicha capacidad se encuentra reducida para hacerlo explica la mayor incidencia de osteopenia posnatal. ⁽⁴⁾

Durante la vida fetal, la mineralización ósea incluye la síntesis de la matriz orgánica por parte de los osteoblastos, sobre la que se depositan las sales de calcio y fósforo. Este proceso se incrementa exponencialmente entre las semanas 24 y 37 de gestación, alcanzando el 80% de la acreción mineral en el tercer trimestre por lo que los recién nacidos que nacen prematuros serán privados de esta acumulación de minerales. Poco después del nacimiento, independientemente de la edad gestacional y el requerimiento mineral persistente, hay un descenso en el calcio, con un nadir alcanzado a las 24-30 horas después del nacimiento en los recién nacidos prematuros. Como resultado, hay un aumento de hormona paratiroidea (PTH), la cual aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato, la reabsorción de calcio en el riñón y también produce pérdida de fosfato urinario. La enfermedad ósea metabólica se caracteriza por la desmineralización esquelética que surge de la provisión inadecuada de minerales de calcio y fosfato necesarios para la mineralización esquelética en el útero y una mayor resorción ósea después del nacimiento. Durante las altas tasas de recambio óseo, se presenta el incremento de los niveles de fosfatasa alcalina, la cual se encuentra en la membrana de los

osteoblastos, esta enzima se considera un biomarcador indirecto para la formación de hueso en el recién nacido ^(1,4,7)

FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD OSEA METABOLICA:

Los recién nacidos que nacen prematuramente pueden desarrollar problemas importantes que requieren tratamiento y dicho tratamiento puede afectar la mineralización ósea; el peso bajo al nacer ha sido identificado como el factor de riesgo independiente más fuerte para EOM, por lo que todos los recién nacidos prematuros con edad gestacional de más de 27 semanas o con un peso al nacer de menos de 1000 g tienen un alto riesgo de EOM, aunque todos los recién nacidos con un peso al nacer menor de 1500 g deben someterse a pruebas de detección de EOM. Dentro de los factores asociados también se encuentran el déficit de nutrientes, vitamina D, calcio, fósforo y magnesio; la inmovilización de estos pacientes, la nutrición parenteral prolongada y el uso de medicamentos antagónicos al metabolismo óseo también pueden contribuir significativamente. ⁽⁴⁾

Los pacientes prematuros alimentados con leche materna sin suplementos tienen evidencia de EMO en el 40% de los casos, en comparación con el 16% de los pacientes alimentados con leche de fórmula con suplementos. El contenido de calcio y fósforo en la leche materna de prematuros es insuficiente en relación con las necesidades calculadas. La administración de fortificantes es muy importante tanto para prevenir como para tratar el EOM. En abril de 2013, el Comité de Nutrición de la Academia Estadounidense de Pediatría emitió una declaración que refuerza la importancia de optimizar la nutrición en los recién nacidos prematuros para mejorar la salud ósea. ^(8,9)

La nutrición parenteral es un factor de riesgo común para EOM, esto se relaciona con el riesgo de precipitación de calcio y fosfato que limita el contenido de estos minerales en la nutrición parenteral. Una revisión sistemática ha demostrado que una mayor duración de la nutrición parenteral, más de 4 semanas, reduce el contenido mineral óseo en prematuros ⁽¹⁰⁾.

Los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D3 en el recién nacido están relacionados con los niveles maternos y su insuficiencia se ha relacionado con un mayor riesgo de osteopenia y menor masa mineral ósea a los 9 años. Algunos estudios han descrito que niveles suficientes u óptimos de vitamina D protegen al recién nacido prematuro del desarrollo de EOM, incluso en neonatos con múltiples factores de riesgo. ⁽¹¹⁾

Algunos medicamentos de uso frecuente en el recién nacido prematuros como corticoides, metilxantinas, diuréticos de asa como furosemida, antifúngicos y algunos antiepilépticos favorecen la aparición de EOM. Esto se debe a que favorecen la activación de osteoclastos y disminuyen la aparición de osteoblastos, y que disminuyen la absorción y favorecen la eliminación renal de calcio, lo que produce una supresión de la formación ósea, así como una inducción a la apoptosis osteocítica y una disminución de la vida media de los osteoblastos. El efecto de los diuréticos sobre la masa ósea parece basarse en su acción indirecta sobre el equilibrio del calcio. Los diuréticos tiazídicos estimulan la reabsorción de calcio a través del tubo distal, disminuyendo la excreción urinaria de calcio. El tratamiento prolongado con tiazidas puede aumentar la densidad mineral ósea y disminuir el riesgo de fracturas. Por el contrario, los diuréticos de asa, como la furosemida, tienen el efecto contrario, aumentando las pérdidas urinarias de calcio. Al comparar

la administración temprana en las primeras semanas de vida con el inicio tardío del tratamiento diurético, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EMO. ^(12,13,14)

Los fármacos anticonvulsivos inducen los sistemas hepáticos del citocromo P450, cuyo efecto sobre el hueso se ha explicado como una consecuencia de alteraciones en el metabolismo de la vitamina D. También se ha demostrado que algunos anticonvulsivos tienen efectos directos sobre las células responsables de la remodelación ósea. Se ha observado asociación en pacientes que requirieron administración de antiepilépticos como el levetiracetam con aumento en frecuencia de enfermedad ósea metabólica. ^(15,16)

La actividad muscular reducida inhibe la acumulación de tejido óseo nuevo, favoreciendo la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos y la pérdida de calcio por parte del riñón. Existe evidencia de que el ejercicio pasivo diario para los recién nacidos con riesgo de enfermedad ósea mejora el contenido mineral óseo y la fuerza. La fisioterapia pasiva realizada en estos niños es importante para la salud ósea, siempre que el aporte de calcio y fósforo sea suficiente. ^(17,18)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Los recién nacidos prematuros con EOM muestran pocos síntomas o signos hasta una etapa avanzada del proceso de la enfermedad. Las sugerencias iniciales son bioquímicas y se observa una fosfatasa alcalina sérica (FA) elevada en los regímenes regulares de detección neonatal. Las características radiológicas incluyen osteopenia, apariencia "descolorida" y cortezas delgadas en las radiografías y eventualmente fracturas patológicas las cuales ocurren en huesos

largos o las costillas. Las fracturas neonatales se han tomado como un indicador de la incidencia de EMO del prematuro y se han informado en el 10-32% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, las cuales se observan aproximadamente a las 6-12 semanas de inicio de la enfermedad. La EOM severa también puede conducir a dificultades respiratorias debido a la distensibilidad excesiva de la pared torácica.

(19,20)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en análisis séricos, hallazgos radiológicos y características clínicas. Según la Academia Americana de Pediatría, la prueba de detección de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros puede iniciarse en la semana 4 a 6, después del nacimiento. Según Kelly A, et al el diagnóstico se basa casi universalmente en la elevación de la fosfatasa alcalina en un 58.6% y en un 52% por medio de rayos X. El marcador serológico más utilizado y estudiado es la fosfatasa alcalina (FA). La cual alcanza su punto máximo hasta las 6 a 12 semanas, los niveles en etapa temprana tienen una sensibilidad y una especificidad subóptimas. La medición de FA es probablemente una de las técnicas más comunes utilizadas para evaluar la probabilidad de EOM pero no hay un punto claro en el que los niveles se conviertan en diagnósticos. Backström et al informaron que la fosfatasa alcalina máxima > 900 UI/L fue 88% sensible y 71% específico para baja densidad ósea posterior determinada por DEXA a una edad corregida de 3 meses. En una revisión de 100 recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer, se observaron con frecuencia niveles de FA superiores a 600 UI / l. Se ha demostrado que una FA sérica de 700 UI/L tuvo una sensibilidad del 73 % y una especificidad

del 74 %. Ese valor de corte específico también tuvo el valor predictivo más alto y el valor predictivo negativo más bajo. Aunque el peso al nacer se relaciona de forma inversamente significativa con los niveles plasmáticos de FA y el hallazgo de osteopenia radiológica, no se pudo encontrar un valor único de FA que pudiera predecir los cambios óseos. Los niveles de fosfatasa alcalina considerados como valores compatibles con la enfermedad y que a menudo guardan relación con la gravedad del proceso son: 701- 799 UI/L, se relacionan con osteopenia leve, 800-1000 UI/L, se relacionan con osteopenia grave y > 1000 UI/L, se asocian a menor talla a los 9 y 18 meses de edad. (1,9,21,22)

La Guía de Práctica Clínica del Manejo del Recién Nacido Prematuro Sano en la sala de prematuros, emite la recomendación de medir niveles de fosfatasa alcalina a los 30 días de vida, si presenta alteración y después de iniciado el tratamiento cada 15 días, hasta el alta o hasta las 40 semanas de edad gestacional corregida. Con valores de fosfatasa alcalina sérica mayores de 1000 UI/L se recomienda iniciar tratamiento, si a los 60 días es menor a 700 UI/L, se suspende. (23)

El calcio sérico no es una prueba de detección útil, ya que los recién nacidos pueden mantener un nivel normal de calcio a expensas de una pérdida de calcio óseo. Aunque la concentración de fosfato está relacionada con la EOM, no es lo suficientemente sensible para identificar a los recién nacidos con déficit de minerales óseos. El uso de niveles de fosfato sérico en combinación con niveles de FA puede aumentar significativamente la sensibilidad del cribado y la identificación de los lactantes con riesgo de enfermedad metabólica ósea. Se ha observado que una combinación de un nivel de fósforo menor a 5.57 mg/dl, y una fosfatasa alcalina

mayor a 800 UI/L, incrementa la especificidad de 70% y sensibilidad hasta un 100% en el diagnóstico de EOM. La PTH aumenta el recambio óseo por lo que se justifica la investigación de su utilidad como marcador serológico de EOM, nivel de PTH superior a 180 mg/dl dentro de las 1 a 3 semanas de edad debe alertar sobre la recomendación de suplementos nutricionales, imágenes radiológicas y seguimiento estrecho, dado que alcanza una sensibilidad de 71% y especificidad de 93%. Los niveles de PTH >180 pg/ml o la concentración de fosfato <4,6 mg/dl a las tres semanas después del parto tienen una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 94 % para el diagnóstico de EOM grave. La vitamina D también juega un papel importante en la homeostasis del Ca y la mineralización ósea durante el embarazo y la vida extrauterina temprana. Se ha sugerido una insuficiencia de vitamina D como causa de EOM, sin embargo, en la mayoría de los casos de enfermedad ósea metabólica los niveles de 25 (OH) D son normales, se ha demostrado que los niveles séricos de 25 OH D son similares en recién nacidos prematuros con o sin raquitismo por lo que no es un marcador a considerar para el diagnóstico. McIntosh et al. no encontraron correlación entre las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D y las apariencias radiográficas de EOM. ^(15,19,24)

Es posible que en las radiografías se detecten “huesos delgados”, mayor translucidez del hueso y fracturas en cicatrización. Los estudios han sugerido que la densidad ósea debe reducirse al menos entre un 20 y un 40% antes de que los cambios radiográficos sean visibles. La densidad ósea baja puede evaluarse mediante absorciómetros de rayos X de energía dual (DEXA) y ahora es considerada como el estándar de oro. Se ha demostrado que las exploraciones DEXA son sensibles para detectar pequeños cambios en el contenido y la densidad

de la masa ósea, y pueden predecir el riesgo de fracturas. La disponibilidad de esta tecnología es limitada, combinado con el tamaño del escáner, el tiempo necesario para completar un escaneo y el artefacto de movimiento ha significado que ha habido un uso relativamente restringido en recién nacidos prematuros y nacidos a término, aunque ha habido un uso suficiente en un entorno de investigación para permitir la validación de la técnica. ^(19,25)

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO:

La prevención consiste en optimizar la nutrición de manera temprana, específicamente de los micronutrientes como calcio, fósforo y vitamina D. Se recomienda proporcionar 400 UI de vitamina D diariamente a todos los recién nacidos prematuros después del establecimiento de la alimentación completa, al menos hasta los 3 Kg. de peso y/o 40 semanas de edad gestacional corregida (EGC), teóricamente hasta que recupera reservas y alcanza estándar de crecimiento del recién nacido a término, esto es cercano a los 3 meses de edad corregida y/o hasta normalización de FA en los casos de osteopenia demostrada. La ESPGHAN recomienda una ingesta de 800 a 1,000 UI/día para pre término, con el objetivo de mejorar las concentraciones séricas de 25(OH)D y plasmáticas de 1,25(OH)₂D, y así subsecuentemente las tasas de absorción de calcio. La recomendación es la misma para lactantes pretérmino alimentados al seno materno como para aquellos alimentados con fórmula láctea ^(11, 19).

Las recomendaciones para los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer de las guías de consenso nutricional son proporcionar 120 a 200 mg/kg/día de calcio y 60 a 140 mg/kg/día de fósforo a través de la alimentación enteral. El fortificante de

la leche humana, agregado a la leche materna, y las fórmulas para prematuros están diseñadas para proporcionar mayores requerimientos de minerales para los lactantes prematuros. Existen fórmulas lácteas especiales para prematuros enriquecidas con alto y máximo contenido de Ca y P. Se debe iniciar la suplementación una vez alcanzado 100 cc/Kg de alimentación enteral. De acuerdo con las conclusiones publicadas por Abrams en 2013, el manejo rutinario de los infantes pretérmino, especialmente aquellos de bajo peso (< 1,800 a 2,000 g), debe incluir leche humana fortificada con minerales o fórmulas diseñadas para recién nacidos pretérmino. El ejercicio físico asistido es una modalidad preventiva más novedosa que se suma al manejo nutricional en prematuros estables. Chen et al encontraron que el ejercicio temprano asistido en neonatos con EMO mejoraba la fuerza ósea, el peso corporal, la mineralización ósea y la osteogénesis ^(9,11,19,20).

Como la EOM se resuelve espontáneamente con suplementos adecuados de calcio, fósforo y vitamina D, tiene un buen pronóstico. Aunque existen diferencias de opinión sobre la duración, la cantidad y la vía de la suplementación con minerales, se ha informado que los lactantes que reciben alimentación con fórmula hasta los nueve meses de edad tienen una densidad mineral ósea más alta. Además, se ha afirmado que los bebés prematuros tienen una recuperación adecuada al año de vida con una suplementación óptima, como lo demuestran las mediciones cuantitativas de ultrasonido y DEXA. El control de la resolución de EOM, y por lo tanto el ajuste de la dosis del suplemento, debe ser bioquímico fosfato sérico, fosfatasa alcalina y PTH plasmática semanal o quincenalmente. ⁽²⁰⁾

CIFRAS DE EOM EN MÉXICO:

Se han descrito varias tasas de prevalencia de la década de 1980 que citan EOM en 50% de los lactantes con extremadamente bajo peso al nacer (EBPN). Con la introducción de una nutrición rica en minerales, los informes de prevalencia se redujeron cerca del 30 %. Y en la última década siguen oscilando hasta el 40 % en las poblaciones de EBPN y muy bajo peso al nacer (MBPN). En México, en un estudio realizado en un hospital de la Ciudad de México por Ríos-Moreno et al, se determinó una prevalencia del 48% en un estudio de 120 pacientes, siendo más afectados los prematuros menores de 1000 gramos con un 67%. La relación de género fue 1:1 masculino: femenino. Se realizó un estudio en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional en el periodo comprendido entre enero 2010 a diciembre de 2014 en el que se observa que la frecuencia de enfermedad ósea metabólica en pacientes prematuros fue del 17%, la finalidad de este estudio era identificar el apego a la Guía de Práctica Clínica, obteniendo en un 59.7%. Esta disminución en la frecuencia de EOM probablemente sea secundaria a mejoras generales en el cuidado de recién nacidos prematuros, especialmente con fortificación de la leche materna y el uso de fórmulas específicas para prematuros que aporten calcio y fosfato minerales adicionales, por lo que es importante conocer si posteriormente a estas acciones realizadas se ha logrado un cambio en la frecuencia de EOM en nuestra unidad. (26, 27, 28)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En el servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI se atiende un gran número de recién nacidos; aproximadamente 370 al año, de ellos, el 54% son prematuros y de estos el 63% son prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional según los registros del servicio. Estos pacientes ingresan al servicio por diversas comorbilidades que les condicionan múltiples factores de riesgo para desarrollar EOM del prematuro por lo que surge la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la frecuencia de EOM en los Recién Nacido prematuros ingresados en UCIN en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Siglo XXI?

JUSTIFICACIÓN:

- En nuestro medio, no se han realizado estudios sobre osteopenia y la relación con factores asociados presentes en el manejo diario de la prematurez, menos aun con su efecto a corto o largo plazo; los estudios encontrados provienen de otros países, quienes han definido claramente su incidencia y estrategias para manejo. En las unidades de Neonatología, el diagnóstico de osteopenia se ha subestimado en general, aunque existen estrategias o protocolos de actuación (Guía Clínica) que facilitan su diagnóstico y tratamiento, no se encuentra información específica acerca de frecuencia y de factores asociados; se plantea la utilidad de investigar la relación de osteopenia y factores asociados descritos en la literatura médica actual.
- El contar con dicha información permitirá que en el neonato pretérmino se evalúe sistemáticamente EOM en los pacientes con riesgo y al fomentar la realización de pruebas bioquímicas para su escrutinio se podrá iniciar tempranamente el tratamiento evitando complicaciones y secuelas a corto y mediano plazo.

HIPÓTESIS:

La frecuencia de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Pediatría de Centro Medico Siglo XXI es menor del 25%.

OBJETIVOS:

GENERAL

- Investigar cual es la frecuencia de EOM en los Recién Nacidos prematuros ingresados en UCIN en el Hospital de Pediatría de Centro Medico Siglo XXI.

ESPECÍFICO

- Identificar cuáles son los principales factores asociados a EOM en prematuros hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un hospital de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS:

REALIZACIÓN DEL ESTUDIO:

El estudio se realizó en la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS; el cual es un hospital de tercer nivel de atención para pacientes referidos a otras unidades hospitalarias de la zona sur de la Ciudad de México, abarca la zona sur de la República Mexicana, además de hospitales privados, en ella se atienden pacientes que requieren tratamiento médico o quirúrgico. Dicho estudio se realizó con información recabada de pacientes hospitalizados en el periodo estimado del 1 de enero de 2017 al 31 de agosto de 2022.

POBLACIÓN:

Recién nacidos pretérmino que ingresaron a la UCIN durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2017 al 31 de agosto de 2022.

DISEÑO:

Retrospectivo, Descriptivo, observacional.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Recién nacidos cuya edad gestacional sea igual o menor a 37 semanas, con edad postnatal entre la cuarta y décima segunda semana de edad posnatal ingresados a la UCIN del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Recién nacidos que no contaron con toma de fosfatasa alcalina durante hospitalización
- Recién nacidos con diagnóstico de malformación congénita mayor o síndrome genético.
- Recién nacidos con diagnóstico de enfermedades de la paratiroides, nefropatías perdedoras de fosfatos, patologías con desordenes musculares.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Recién nacidos prematuros que no contaron con expediente clínico completo y por lo tanto no aporten datos suficientes para la realización de este estudio.

VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Categoría
Edad gestacional.	Número de semanas entre el primer día del último periodo menstrual normal de la madre y el día del parto.	Periodo de tiempo desde la concepción hasta el momento del nacimiento, evaluada por Capurro o Ballard.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Semanas de edad gestacional.
Sexo.	Características biológicas que diferencian a la especie humana en hombres y mujeres.	Características biológicas que diferencian a la especie humana en hombres y mujeres.	Independiente.	Cualitativa politómica.	Femenino. Masculino. Indiferenciado.
Peso al nacimiento.	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.	Peso del recién nacido reportado en gramos inmediatamente después de su nacimiento.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Gramos.
Talla al nacimiento.	Medida del cuerpo humano desde la planta de los pies al techo de la cabeza.	Longitud del cuerpo desde la planta de los pies al techo de la cabeza inmediatamente después de su nacimiento.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Centímetros.
Perímetro cefálico al nacimiento.	Medición de la circunferencia de la cabeza.	Circunferencia de la cabeza inmediatamente después de su nacimiento.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Centímetros.
Edad de ingreso.	Periodo de tiempo desde el momento de su nacimiento hasta su admisión a la UCIN de CMN Siglo XXI.	Periodo de tiempo desde el momento de su nacimiento hasta su admisión en la UCIN de CMN Siglo XXI.	Independiente.	Cuantitativa discreta.	Días.
Motivo de ingreso a la unidad.	Comorbilidad o enfermedad motivo del ingreso del recién nacido a la UCIN CMN Siglo XXI	Aparato o sistema afectado en el recién nacido que motivó su admisión en la UCIN de CMN Siglo XXI.	Independiente.	Cualitativa politómica.	Cardiológico, gastrointestinal, etc.
Peso al ingreso	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.	Peso del recién nacido reportado en gramos al ingreso a UCIN CMN Siglo XXI.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Gramos.
Talla al Ingreso.	Medida del cuerpo humano desde la planta de los pies al techo de la cabeza.	Longitud del cuerpo desde la planta de los pies al techo de la cabeza al ingreso a UCIN CMN Siglo XXI.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Centímetros.

Perímetro cefálico al nacimiento.	Medición de la circunferencia de la cabeza.	Circunferencia de la cabeza inmediatamente a su ingreso a UCIN CMN Siglo XXI.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Centímetros.
Tipo de alimentación.	Tipo de alimentación administrada.	Tipo de alimentación administrada al momento del diagnóstico del EMO.	Independiente.	Cualitativa Politémica.	1.- Sucedáneo de leche materna. 2.- Leche Humana. 2.- Leche humana fortificada. 3.- Mixta.
Niveles de fosfatasa alcalina.	Niveles séricos de la enzima producida por los osteoblastos y células proliferativas del cartílago y periostio.	Niveles de fosfatasa alcalina en suero posterior a los 28 días de edad postnatal y máximo a las 40 SDGC.	Dependiente.	Cuantitativa continua.	UI/L.
Niveles de fósforo.	Niveles séricos del anión intracelular llamado fósforo.	Niveles de fósforo en suero posterior a los 28 días de edad postnatal y máximo a las 40 SDGC.	Dependiente.	Cuantitativa continua.	mg/dL.
Niveles de calcio.	Niveles séricos del catión llamado calcio.	Niveles de calcio en suero posterior a los 28 días de edad postnatal y máximo a las 40 SDGC.	Dependiente.	Cuantitativa continua.	mg/dL.
Diagnóstico de enfermedad metabólica ósea.	Diagnóstico bioquímico, clínico y/o radiológico de enfermedad metabólica ósea.	Documentación de diagnóstico de enfermedad metabólica ósea a partir de los 28 días de edad hasta las 40 SDG corregidas según los niveles de fosfatasa alcalina > 700 UI/L, hallazgos radiológicos y clínicos.	Dependiente.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Edad al diagnóstico de la enfermedad metabólica ósea.	Periodo de tiempo desde el nacimiento hasta el momento en que se identifica la enfermedad.	Periodo de tiempo desde el nacimiento hasta el momento en que se identifica la enfermedad metabólica ósea según los niveles de fosfatasa alcalina > 700 UI/L, hallazgos radiológicos y clínicos.	Independiente.	Cuantitativa discreta.	Días de vida postnatal.
Tratamiento de enfermedad metabólica ósea.	Medidas farmacológicas, dietéticas y de rehabilitación para manejo de enfermedad ósea metabólica.	Inicio y tipo de tratamiento de enfermedad ósea metabólica.	Independiente.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Diagnóstico de fractura.	Solución de continuidad en un hueso.	Evidencia de presencia de fractura registrada en el	Independiente.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.

		expediente clínico y/o por control radiológico.			
Factores de riesgo asociados.	Intervenciones y características clínicas del paciente que pueden condicionar la presencia de enfermedad ósea metabólica.	Registro en el expediente de los factores de riesgo asociados.	Independiente.	Cualitativa polinómica	Prematuras Bajo Peso Uso de Glucocorticoides. Uso de Diuréticos Enterocolitis necrosante Nutrición parenteral. Displasia broncopulmonar. Ventilación mecánica asistida. Reposo prolongado.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

- 1.- El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, previa autorización del comité de investigación local y de ética del hospital. El presente trabajo tiene la intención de registrar la frecuencia encontrada en los últimos 5 años, una vez establecida como protocolo del servicio de UCIN sede del presente trabajo, una Guía Clínica Nacional.
- 2.- De las libretas de registro de ingresos y egreso de la UCIN, se obtuvieron los pacientes internados durante el lapso de estudio propuesto.
- 3.-De ellos se recolectarán a aquellos que cubra criterios de selección, se revisará el expediente y estudios bioquímicos detectando aquellos que presentaron alteración en niveles de fosfatasa alcalina mayores de 700 mg/dl, así como datos clínicos y radiológicos de fracturas en huesos largos.
- 4.- Se recolectarán los datos en una hoja diseñada específicamente para el estudio (Anexo)
- 5.- Una vez que se obtuvieron los datos completos, se capturaron en una base de datos electrónica EXCEL y para su posterior análisis mediante el programa SPSS V21.
- 6.- Se procedió a la redacción y escritura final del documento.

ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de datos se utilizó:

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias simples y proporciones y para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo al tipo de distribución.

TIPO DE MUESTRA:

No probabilística por conveniencia, de casos consecutivos.

ASPECTOS ÉTICOS:

Este estudio se rigió de acuerdo a los principios básicos para la investigación médica en seres humanos tal como se especifica en la Declaración de Helsinki en su última enmienda en la Sexagésima Cuarta Asamblea General en la ciudad de Fortaleza, Brasil, en octubre del 2013. Se apegó íntegramente a los lineamientos establecidos por el Reglamento de la Ley General de Salud vigente de la República Mexicana en Materia de Investigación para la Salud en su Título Segundo, capítulo I, artículo 17 y de acuerdo a ello se consideró **una investigación sin riesgo**, dado que se trató de un estudio documental en que se analizarán los expedientes clínicos de los pacientes a estudiar y no **requiere carta de consentimiento bajo información.**

CONFIDENCIALIDAD

En todo momento se mantendrá la confidencialidad y secrecía de los datos. El protocolo será sometido a evaluación por el comité local de investigación y ética en investigación en salud del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se mantendrá la confidencialidad de la información mediante el uso de folios en lugar de nombres para identificar los casos.

RESGUARDO Y RESPONSABLE

La información obtenida se resguardará en un archivo digital en el disco duro de la computadora personal de la Dra. Laura Leslie Luna Santos, investigadora asociada, y se mantendrá en resguardo durante 5 años.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

RECURSOS

HUMANOS: En el presente estudio intervinieron la tesista médica residente de Neonatología y los tutores de tesis que son médicos adscritos a la UCIN del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

MATERIALES: en el hospital sede del estudio se cuenta con archivo clínico en físico de cada uno de los pacientes que se internan así que se utilizarán los expedientes clínicos de los pacientes que cubran criterios de selección. Se cuenta con un Equipo de cómputo personal así como hojas blancas y Bolígrafo.

FINANCIEROS: No se requirió financiamiento externo y los pocos gastos que se generaron fueron cubiertos por partes iguales entre los investigadores.

RESULTADOS:

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional para describir la frecuencia de enfermedad ósea metabólica en pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel. Durante el periodo de estudio comprendido del 1 de enero de 2017 a 31 de agosto de 2022, se ingresaron al servicio de Neonatología un total de 1762 pacientes por diversas enfermedades, de los cuales 547 fueron pacientes pretérmino menores de 37 SDG, que corresponde a un 31.0% del total de la población. A este grupo de pacientes se les realizó tamizaje con toma de fosfatasa alcalina al 60.8% (333 pacientes), de los cuales el 82% (273 pacientes) obtuvieron resultados negativos y el 18% (60 pacientes) de los pacientes fueron resultados positivos para EOM, de estos pacientes solo 39 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para nuestro estudio, lo que corresponde a un 7.1% con relación a pacientes prematuros y de un 2.2% del total de ingresos en la unidad. (Anexo 3)

Se realizó un análisis descriptivo, como se puede observar en la tabla 1, la distribución de acuerdo con sexo mostró un ligero predominio por el sexo femenino con un 53.8% (21 pacientes) sobre el masculino con un 46.2% (18 pacientes), en una relación 1:1.1. Se observó con respecto a la edad gestacional, con una media de 29 SDG, la muestra se compuso por pacientes con edad gestacional mínima de 25 SDG y máxima de 36.1 SDG, con una menor frecuencia de presentación en pacientes menores de 28 SDG con 48.7% (19 pacientes) sobre los recién nacidos mayores de 28 SDG con 51.3% (20 pacientes). Se muestra que el peso al nacimiento registrado presenta una mediana de 1020 gramos al nacimiento, de los

cuales el 84.6% (33 pacientes) presentaron un peso menor de 1500 gramos al nacimiento, mientras que el 15.4% (6 pacientes) contaron con peso mayor a 1500 gramos. Con un peso al ingreso con una mediana de 1335 gramos. Registrándose una estancia promedio de 42 días, con un mínimo de 1 día y máximo de 191 días.

Tabla 1.- Características generales de la población de estudio. (N=39)			
Variable:		N	Min- Máx
Sexo	Femenino	21	No aplica
	Masculino	18	
Edad gestacional:	SDG al nacimiento: (media)	29	25-36.1
	SDGC al ingreso: (media)	34.1	27.4-45
Peso:	Al Nacimiento: (Mediana)	1020	520-2090
	Al ingreso: (Mediana)	1335	710-2830
Peso al nacimiento:	<1500 gramos	33	84.6%
	>1500 gramos.	6	15.4%
Días de estancia hospitalaria:	Días de estancia hospitalaria (mediana)	25	1-191

El estudio también documentó que el principal motivo de ingreso de nuestro grupo de estudio fue patología digestiva con un total de 43.6% (17 pacientes), seguido de patología cardiovascular con 25.6% (10 pacientes) y 10.3% (4 pacientes) se ingresaron por patología oftalmológica, siendo estas 3 los principales motivos de ingreso a nuestra unidad. Con patología digestiva como principal motivo de estancia hospitalaria prolongada con el 51.3% (20 pacientes) de nuestros pacientes, seguido de causas infecciosas como segunda causa con el 20.5% (8 pacientes) y el 12.8% (5 pacientes) con patología cardiovascular, como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2.- Principales grupos de patologías de motivo de ingreso y estancia prolongada en recién nacidos pretérmino hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. (N= 39)		
	n	%
Motivo de ingreso:		
Digestivo	17	41.5
Cardiológico	10	24.4
Oftalmológico	6	14.7
Prematurez	3	7.3
Respiratorio	2	4.8
Infeccioso	2	4.8
Otros	1	2.4
Motivo de estancia hospitalaria prolongada:		
Digestivo	20	51.3
Infeccioso	8	20.5
Cardiovascular	5	12.8
Oftalmológico	3	7.7
Respiratorio	2	5.1
Prematurez	1	2.6

En la tabla 3 se observa que de los 39 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión a nuestro estudio al 56.4% (22 pacientes) se les registró el diagnóstico de enfermedad ósea metabólica en el expediente clínico, el 43.6% (17 pacientes) no contaba con diagnóstico reconocido. Presentando una edad al diagnóstico 49 días de vida (mediana), con edad mínima de 28 días y máxima de 84 días.

Tabla 3.- Frecuencia de diagnóstico de enfermedad ósea metabólica en pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. (N=39)			
		n	%
Diagnóstico de EOM en el expediente:	SI	22	56.4
	No	17	43.6

En dichos pacientes se vieron registrados niveles de calcio con una mediana de 9.2 mg/dL y niveles de P de 4.5. mg/dL. Los pacientes cursaron con niveles de fosfatasa alcalina con una mediana de 819 UI/L, como se observa en la tabla 4.

Niveles Séricos:	Mediana	Min- Max
Calcio (Na)	9.2	7.41-10.4
Fosforo (P)	4.5	1.77-6.44
Fosfatasa alcalina (FA)	819.0	703-1775

En nuestro estudio se reporta que 33.3% de los pacientes (13 pacientes) presentaron cambios radiológicos dentro de los que se encuentran el descenso de densidad ósea y la presencia de fracturas. Fueron reportadas fracturas en 17.9% de los pacientes (7 pacientes), de las cuales 42.8% (3 pacientes) presentaron sitio único de fractura y 57.1% (4 pacientes) presentaron fracturas múltiples. Los principales sitios de fractura fueron fémur, radio, cúbito y costillas (tabla 5).

	n	%
Cambios radiológicos:	13	33.3
Diagnostico de Fractura	7	17.9
Fractura		
- Única	3	42.8
- Múltiple	4	57.2

De nuestro grupo de estudio, con relación a la medición de fosfatasa alcalina, el 41% (16 pacientes) presentaron niveles menores de 800 UI/L, el 59% presentaron niveles mayores de 800 UI/L, de los cuales se reporta que el 21.7% de los pacientes que mostraron niveles de fosfatasa alcalina mayor a 800 UI/L presentaron fractura. Así mismo se identificó que el 5.2% de estos pacientes era menor de 28 SDG y el 30% fue mayor de 28 SDG, con relacion al peso, observamos que de los pacientes

menores de 1500 gramos el 18.1% presento fractura en algun sitio mientras que el 16.6% se identifico en el grupo mayor de 1500 gramos. Se identifico un OR significativo con relacion al peso menor de 1500 gramos y niveles mayores de 800UI/L de fosfatasa alcalina (tabla 6).

Tabla 6.- Características Generales de Pacientes con EOM que presentaron fracturas y que no presentaron fracturas.					
	n	%	OR	IC	P
Peso <1500g	6/33	18.1	1.1	0.1-11.3	1
Peso >1500 g	1/6	16.6			
< 28 SDG	1/19	5.2	0.1	0.01-1.2	0.09
> 28 SDG	6/20	30			
FA 700-799mg/dl	2/16	12.5	1.9	0.3-11.5	0.67
FA >800 UI/L	5/23	21.7			

Dentro del tratamiento se brindó manejo farmacológico a 43.6% (17 pacientes) de los 39 pacientes, de estos 17 pacientes se administró vitamina D al 88.2% (15 pacientes) y ciclo de calcitriol al 64.7% (11 pacientes) de los cuales el 53% de los pacientes tratados (9 pacientes) recibieron tratamiento con ambos medicamentos. (Tabla 7)

Tabla 7.- Tratamiento de Enfermedad Ósea Metabólica en pacientes con diagnósticos de EOM.		
	n	%
Tratamiento	17	43.6
Vitamina D	15	88.2
Calcitriol	11	64.7
Ambas	9	53.0

En la tabla 8 se reportan los factores asociados a la presencia de enfermedad ósea metabólica, dentro de los que destacan que 46.1% (18 pacientes) presentaron un peso menor a 1000 gramos al nacimiento, mientras que 53.8% (21 pacientes)

presentan un peso mayor a 1000 gramos al nacimiento. Así mismo, el 74.3% de los casos (29 pacientes) recibieron administración de diuréticos durante su estancia, así como el 51.3% (20 pacientes) tuvieron administración de glucocorticoides como parte de su manejo en la UCIN. El 48.7% (19 pacientes) cursaron con diagnóstico de enterocolitis necrosante como un factor asociado. El uso de nutrición parenteral se observó en 92.3% (36 pacientes) de nuestro grupo de estudio. Así mismo, el 94.8% (37 pacientes) tuvieron ventilación mecánica por más de 7 días, reportándose una presencia de displasia broncopulmonar en el 94.8% (37 pacientes) de los pacientes de nuestro estudio. La alimentación registrada en nuestros pacientes se presentó con mayor frecuencia con fórmula materna en un 51.3% (20 pacientes), seguida de 43.6% (17 pacientes) que se alimentación con alimentación mixta.

Tabla 8 – Otros factores asociados a enfermedad ósea metabólica en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.		
	n	%
Uso de glucocorticoides	20	51.3
Uso de diuréticos	29	74.4
Enterocolitis Necrosante	19	48.7
Uso de Nutricion parenteral	36	92.3
Displasia broncopulmonar	37	94.9
Ventilación mecánica asistida.		
<7 días	37	94.9
>7 días	2	5.1
Reposo prolongado	39	100
Tipo de alimentación		
Fórmula	20	51.3
Mixta	17	43.6
Ayuno	1	2.6
Leche materna exclusiva	1	2.6

DISCUSIÓN

Se considera que es de enorme importancia y fundamental establecer una rutina de estudio que permita identificar la frecuencia de enfermedad ósea metabólica en pacientes prematuros con estancia hospitalaria en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Anteriormente se realizó un estudio en esta unidad con la finalidad de evaluar la frecuencia de la EOM y el apego a la guía de práctica clínica, por lo que el estudio actual se realizó en un periodo de 5 años con el objetivo de buscar la frecuencia actual.

Con respecto a la literatura internacional se reporta una mayor frecuencia en el sexo masculino, sin embargo en un estudio realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en la CDMX en el año 2020, se reportó que un 54% se trató de sexo femenino, al igual que en nuestro estudio con un 53.8%.⁽³⁰⁾

Wenhao C et al menciona que la EOM afecta a más del 50% de los recién nacidos con menos de 28 SDG, así como a 1 de cada 4-5 menores de 1500 gramos, que está estrechamente relacionada con la edad gestacional, en nuestro estudio pudimos evidenciar que solo el 48.7% era menor de 28 SDG, con una media 30 SDG. En últimas series de estudios se observa la presencia de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos < 1500 gramos, con una frecuencia de 16-40%, en nuestro estudio se identificó con relación al peso una mediana de 1020 gramos, siendo un 84.6% de pacientes con EOM menor de 1500 gramos, resultado que coincide con lo reportado por Tapia Rombo de CMN La Raza donde se reportó una frecuencia muy alta de 86.7%, por arriba de la literatura mundial. Lo que podría contrastar con el estudio realizado por Wenhao C et al considerando que la edad

gestacional no tiene relación con la presencia de EMO, sin embargo un peso menor de 1500 gramos si lo tiene. ⁽²⁹⁾

Dentro de lo reportado en este estudio, se identificaron los 3 principales motivos de ingreso como patologías digestivas, cardiovasculares y oftalmológicas, asociadas a la presencia de EOM, estas patologías causan limitaciones en la nutrición ya que estos pacientes cursan con ayuno y nutrición parenteral prolongados, además de la administración de medicamentos como glucocorticoides o diuréticos, así como el reposo prolongado, que si bien no se detallan de manera amplia en este estudio se encontraron presentes en los pacientes con diagnóstico de EOM, aunados a bajo peso y prematurez. Cabe mencionar que se reconoce a la alimentación con lactancia materna exclusiva como factor asociado, en nuestro estudio solamente un paciente (2.6%) fue alimentado con leche materna exclusiva, mientras que 17 pacientes (43.6%) tuvo una alimentación mixta (leche materna y sucedaneo de leche materna), y con esto la administración de suplementación alimenticia necesaria para los pacientes prematuros.

En el presente estudio se encontró una frecuencia de EOM actual de 18 % (60/547) con relación a los pacientes prematuros ingresados durante el tiempo de estudio, que tiene diferencia mínima a lo reportado en un estudio previo realizado en este hospital, en el que la frecuencia de EOM reportada fue del 17%, lo cual se asoció a que en el 40.3% de los pacientes no se logró determinar si tenían o no la enfermedad por no medirse los niveles séricos de fosfatasa alcalina durante su estancia; en el presente estudio el 16.6% no contó con medición de fosfatasa alcalina aun encontrándose dentro de las 4-12 semanas de vida, el 20.6% no cumplieron criterios para toma de muestra por estancia hospitalaria corta y estar

fuera de edad de riesgo, con esto se observa un apego a la guía de práctica clínica de un 60.8%, con un aumento con relación al estudio previo donde se observó un apego del 59.7%.⁽²⁸⁾

En la presente investigación se encontró variación en la atención de los recién nacidos, dado que solo el 56.4% de los casos se diagnosticó con EOM en el expediente, en contraste con 43.6% en los cuales no se realizó un diagnóstico, por lo que se brindó tratamiento solo al 43.6% de estos pacientes, contra un 56.4% al que no brindamos manejo farmacológico aun a pesar de contar con diagnóstico de EOM. De los pacientes diagnosticados se observó que la identificación se dio en 48.7% un diagnóstico tardío posterior a la semana 8 de vida, alcanzando niveles de fosfatasa alcalina en un 48.7% entre 800-1000 UI/L considerado osteopenia moderada, en el cual la presencia de complicaciones pudo haberse evitado con un tratamiento oportuno. Este déficit en el diagnóstico oportuno está en relación con subestimar algunos de los exámenes habituales en el recién nacido hospitalizado y se centra la atención en la enfermedad grave y el estado crítico en el que ingresan los RN por el tipo de UCIN de que se trata.

Se identificó la presencia de cambios radiológicos en el 33.3% de los pacientes y presencia de fracturas en el 17.9%, en los cuales el sitio con mayor afectación fue el fémur. Se muestra que los pacientes en los que se observó una frecuencia mayor de fracturas fueron en pacientes con fosfatasa alcalina entre 800-1000 UI/L (osteopenia moderada), así como en menores de 1500 gramos, donde el OR fue significativo. Se observó que se realizó una correlación clínica-radiológica entre los niveles de fosfatasa alcalina y cambios radiológicos en hueso largos de los recién nacidos característicos de la EOM, lo cual apoya el diagnóstico de dicha

patología, dado que la mayoría de los pacientes con cambios radiológicos contaban con diagnóstico establecido de EOM y contaban con por lo menos una medición de fosfatasa alcalina.

Este estudio describe la situación actual de la enfermedad ósea metabólica en lo referente a su diagnóstico y tratamiento en una unidad de cuidados intensivos neonatales en un hospital de tercer nivel, lo que permitirá implementar intervenciones para brindar un diagnóstico temprano y así mismo un tratamiento oportuno, que si bien la enfermedad ósea metabólica no es mortal, vulnera los procesos de crecimiento y desarrollo de nuestros pacientes y así condicionar secuelas a corto y largo plazo, que pueden prolongar su estancia hospitalaria y con mayor riesgo de morbi-mortalidad, de aquí la importancia de detectar y tratar de forma oportuna esta enfermedad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitantes de este estudio se tienen:

- Que es un estudio retrospectivo que no permite dar seguimiento a la población con enfermedad metabólica ósea en la que se hizo el diagnóstico y compararla con la población que tenía la enfermedad y no se diagnosticó.
- Se considera que por el tamaño de muestra y el número de pacientes que no contaron con expediente completo los resultados de este estudio no se consideran concluyentes.

CONCLUSIONES

1.- La frecuencia de enfermedad ósea metabólica en los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI fue del 18%.

2.- Es una patología frecuente en los recién nacidos prematuros con peso bajo al nacer, al encontrar una frecuencia de 84.6% en pacientes menores de 1500 gramos. Siendo este uno de los principales factores asociados, en esta serie ya que el ayuno prolongado y la falta de movilidad fue la constante en el grupo de RN críticamente enfermos, como es el caso de los neonatos que ingresan a UCIN de Hospital sede del estudio.

3.- La identificación temprana de factores asociados y alteraciones clínicas y bioquímicas en pacientes con riesgo de presentar enfermedad ósea metabólica permiten un tratamiento oportuno disminuyendo así la presencia de complicaciones asociadas a EOM.

4.- Los recién nacidos prematuros que se ingresaron a la UCIN del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI con factores asociados para la enfermedad no se detectaron y trataron conforme a la Guía de Práctica Clínica, eso probablemente a la mayor atención que se brinda a la patología de ingreso y no a un manejo integral del paciente.

SUGERENCIAS:

1.- Realizar una evaluación integral del paciente recién nacido prematuro independiente de la patología de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

2.- Llevar a cabo acciones preventivas y disminuir la exposición de factores de riesgo asociados en pacientes susceptibles de desarrollar Enfermedad Ósea Metabólica.

3.- Realizar un diagnóstico temprano y ofrecer un tratamiento oportuno para limitar los daños a la salud ósea del paciente prematuro a corto y largo plazo, con apego a lo establecido en la Guía de Práctica Clínica.

BIBLIOGRAFÍA:

1.- Chacham S et al. Preterm Metabolic Bone Disease. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2020;12(4):332-339

2.- Wagner K, Wagner S, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Prematurity DOes Not Increase Early Childhood Fracture Risk, Jpeds. 2019; 207 (6):148-153.

3.- Borg S, Bishop N. New diagnostic modalities and emerging treatments for neonatal bone disease. Elsev. 2016;27 (4):14-17.

4.- Chinoy, A., Mughal, M. Z., & Padidela, R. (2019). Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 104(5), F560–F566

5.- Montaner Ramón, A. (2020). Risk factors of bone mineral metabolic disorders. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 25(1), 101068.

6.- Nallagonda, S., Nallagonda, M., & Deorukhkar, A. (2017). Metabolic bone disease of prematurity – an overview. Paediatrics and child health, 27(1), 14–17.

7.- Abdallah et al. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. Medicine (2016) 95:37 (e4837)

8.- Eliakim A, Litmanovitz I, Nemet D. The role of exercise in prevention and treatment of osteopenia of prematurity: An Update. Pediatr Exerc Sci 2017;29:450-455.

9.- Mazón, H., Denisse, J., Macas, C., Peditra, A. (s/f). La alimentación con lactancia materna exclusiva es un factor de riesgo para osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos y menores de 32 semanas de gestación en comparación

leche materna fortificada o leche de fórmula. *Rev. Ecuat. Pediatr.* 2018; 19 (2); 47-54

10.- Montaner Ramón, A. (2020). Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 25(1), 101068.

11.- López-González, D., Méndez-Sánchez, L., Guagnelli, M. Á., & Clark, P. (2015). Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 72(4), 225–234.

12.-Karpen, H. E. (2018). Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clinics in Perinatology*, 45(1), 129–141.

13.- Arazzi M, Di Fulvio G, Di Pietro LO, et al. [Therapy of glucocorticoid induced osteoporosis]. *G Ital Nefrol* 2017;34(6)

14.- Orth LE, O'Mara KL. Impact of early versus late diuretic exposure on metabolic bone disease and growth in premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018;23(1):26–33.

15.- Comisión Nacional de Seguimiento de Prematuros (Chile). Guías Nacionales de Neonatología. Enfermedad óseo-metabólica del prematuro. Santiago [Chile]: Ministerium de Salud, 2005.

16.- Yildiz EP, Poyrazoglu Ş, Bektas G, Kardelen AD, Aydinli N. Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood. *Acta Neurol Belg* 2017;117(2):447–53.

17.- Chen HL, Lee CL, Tseng HI, Yang SN, Yang RC, Jao HC. Assisted exercise improves bone strength in very low birth weight infants by bone quantitative ultrasound. *J Pediatr Child Health* 2010; 46:653-659.

18.- Stalnaker KA, Poskey GA. Osteopenia of prematurity: does physical activity improve bone mineralization in preterm infants? *Neonatal Netw* 2016;35(2):95–104.

19.- Osegueda-Mayen, J. R., Neria-Maguey, E., Orozco-Soto. Enfermedad metabólica ósea del prematuro Metabolic bone disease of prematurity. *Acta Pediatr Mex* 2022; 43 (4): 253-257.

20.- O'Reilly, P., Saviani, M., Tou, A., Tarrant, A., Capra, L., & McCallion, N. (2020). Do preterm bones still break? Incidence of rib fracture and osteopenia of prematurity in very low birth weight infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(6), 959–963.

21.- Abrams SA. Osteopenia (Metabolic Bone Disease) of Prematurity. In: Eichenwald EC, Hansen AR, Martin C, Stark AR (eds). *Cloherty and stark's manual of neonatal care*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017;853-857.

22.- Kelly A, Kovatch K, Garber S. Metabolic Bone Disease Screening Practices Among U.S. Neonatologists *Clin Pediatr*. 2014;53:1077-1083.

23.- Guía de Práctica Clínica: Manejo del Recién Nacido Prematuro Sano en la sala de prematuros, México, Secretaría de salud, 2010.

24.- Ríos-Moreno MP, Salinas-López MP, Pérez-Ornelas NB, Barajas-Serrano TL, Barrera-de León JC. Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia. *Acta Pediatr Mex*. 2016;37(2):69-78.

25.- Mohamed, M., Kamleh, M., Muzzy, J., Groh-Wargo, S., & Abu-Shaweesh, J. (2020). Association of protein and vitamin D intake with biochemical

markers in premature osteopenic infants: A case-control study. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 546544.

26.- Schulz, E. V., & Wagner, C. L. (2020). History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 25(1), 101069.

27.- Ríos-Moreno, MP et al. Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia. *Acta pediatri. Méx*, Abr 2016, vol.37, no.2, p.69-78.

28.- Jaramillo, L. Gonzalez, H. Feria, L. (2016). Apego de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo del Recién Nacido Prematuro Sano en la sala de prematuros sobre la enfermedad metabólica ósea. Tesis de especialización médica. UNAM.

29.- Martinez, M. Romero, M. Factores de riesgo asociados a enfermedad metabólica ósea del prematuro. Tesis de especialización médica. UNAM.

30.- Luna, A. Ramirez, M. Prevalencia de enfermedad metabólica ósea y factores de riesgo asociados en recién nacidos pretérmino menores de 35 semanas con peso menor a 2000 gramos en un servicio de neonatología de tercer nivel. experiencia de 5 años. Tesis de especialización médica. UNAM.

ANEXO 1.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



HOJA DE CAPTURA DE DATOS

FOLIO: _____.

FECHA DE NACIMIENTO: _____ HORA DE NACIMIENTO: _____

EDAD GESTACIONAL: _____

PESO AL NACIMIENTO: _____ gramos TALLA AL NACIMIENTO: _____ cm

PERÍMETRO CEFÁLICO AL NACIMIENTO: _____ CM

FECHA DE INGRESO A UCIN: _____ EDAD GESTACIONAL CORREGIDA: _____

PESO AL INGRESO: _____ gramos TALLA AL INGRESO: _____ cm

PERÍMETRO CEFÁLICO AL NACIMIENTO: _____ CM

TIPO DE PATOLOGÍA ASOCIADA/MOTIVO DE INGRESO: _____

_____.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD OSEA METABÓLICA: _____

EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO: _____.

NIVELES SÉRICOS:

FECHA:					
FA		CALCIO		FÓSFORO	

CAMBIOS RADIOLÓGICOS:

DIAGNÓSTICO DE FRACTURA:	SI:	Edad:	NO:
CAMBIOS RADIOLÓGICOS:			

FACTORES ASOCIADOS:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:	SI	NO
PREMATUREZ:		
BAJO PESO A LA EDAD GESTACIONAL:		
USO GLUCOCORTICOIDES:		
TIEMPO:		

USO DE DIURÉTICOS:		
TIEMPO:		
DIAGNOSTICO DE ENTEROCOLITIS NECROZANTE.		
USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL.		
TIEMPO:		
DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)		
GRADO DE DBP:		
VENTILACIÓN MECÁNICA:		
TIEMPO DE VMA		

COMPLICACIONES ASOCIADA:

CARDIACA		METABÓLICA	
RESPIRATORIA		SINDROMÁTICA	
GASTROINTESTINAL		RENAL	
NEUROLÓGICA		RENAL	

TIPO DE ALIMENTACIÓN:

SI		NO	
ESPECIFIQUE:			

TRATAMIENTO PARA EOM:

SI		NO	
ESPECIFIQUE:			

ANEXO 2.- GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

The image shows the cover of a clinical practice guide. At the top left, there is an orange rectangle. To its right, a grey rectangle contains the text "GOBIERNO FEDERAL" in white. Further right is the Mexican coat of arms with the text "ESTADOS UNIDOS MEXICANOS" above it. Below these is a wide orange horizontal bar with the word "SALUD" in white. Underneath, a dark blue bar contains "SEDENA" in white, and a teal bar contains "SEMAR" in white. The main title area is white and contains the text "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC" in grey, followed by "Manejo del RECIÉN NACIDO PREMATURO SANO en la sala de prematuros" in black. Below this is a decorative graphic of overlapping orange and red shapes. The subtitle "Evidencias y Recomendaciones" is in bold black, with "Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-362-30" below it. At the bottom, there are two rows of logos: the first row includes the Consejo de Salubridad General, IMSS, and ISSSTE; the second row includes PEMEX, DIF, the Mexican coat of arms, the coat of arms of the State of Mexico, and the coat of arms of the Federal District. To the right of these logos is a large grey vertical bar, and at the bottom right is the "Vivir Mejor" logo.

GOBIERNO FEDERAL

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Manejo del
**RECIÉN NACIDO
PREMATURO SANO**
en la sala de prematuros

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **IMSS-362-30**

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

IMSS

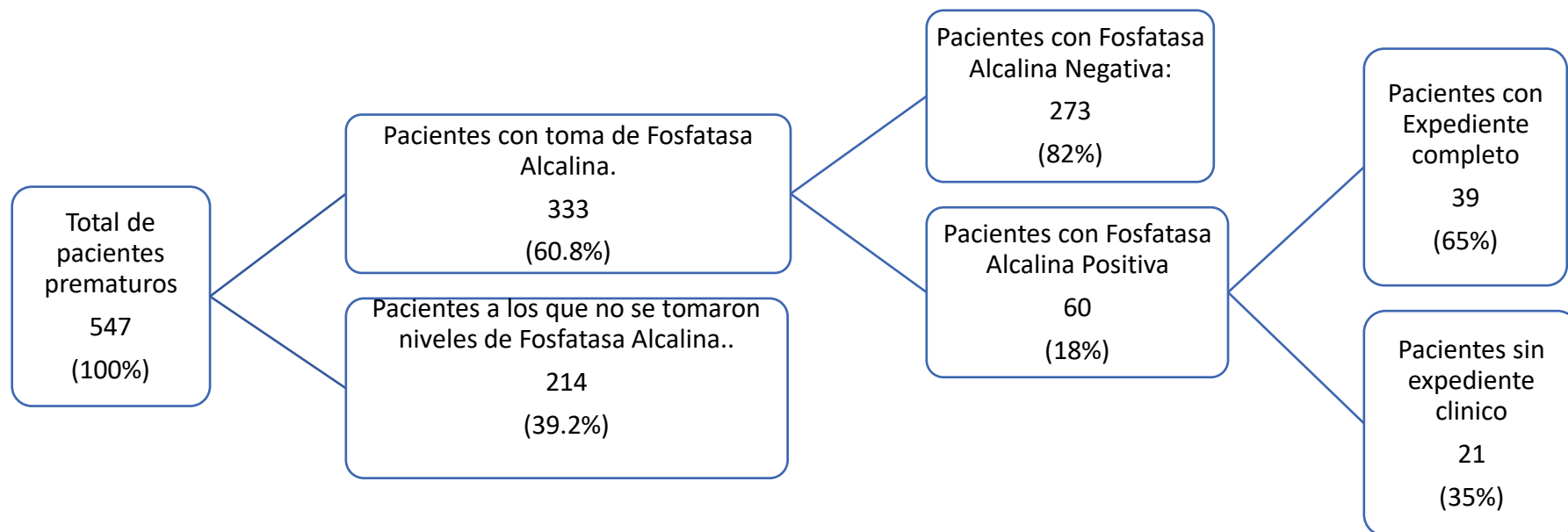
ISSSTE

PEMEX

DIF
SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA

Vivir Mejor

Anexo 3.- Total de pacientes prematuros ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el periodo de estudio.





Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Mexicano del Seguro Social
Protocolo: Frecuencia de Enfermedad Ósea Metabólica en el Recién
Nacido Prematuro en la sala de UCIN en un hospital de tercer nivel.
Cronograma de actividades.



Mes	Mar 22	Abr 22	May 22	Jun 22	Jul 22	Ago 22	Sept 22	Oct 22	Nov 22	Dic 22	Ene 23	Feb 23	Abr 23
Actividad													
Desarrollo y Validación del protocolo						✓	✓	✓	✓				
Validación de protocolo por comité de Investigación y Ética.								✓	✓				
Recolección de datos										✓			
Análisis e interpretación de datos										✓			
Análisis estadístico										✓			
Análisis de resultados										✓			
Informe Final											✓		
Correcciones finales												✓	
Presentación de examen.													✓