



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE, ISSSTE.

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL DESARROLLO DE
ENFERMEDAD METÁBOLICA ÓSEA DEL PREMATURO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:
ZULEYMA VALENCIA MARTÍNEZ

TUTOR
KAREN TERESA FRANCO HERNANDEZ
IGNACIO JORGE ESQUIVEL LEDESMA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2021



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.

APROBACIÓN DE TESIS

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES

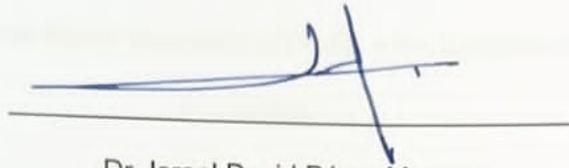
DEL ESTADO

Hospital Regional "1º de Octubre"

Pediatría

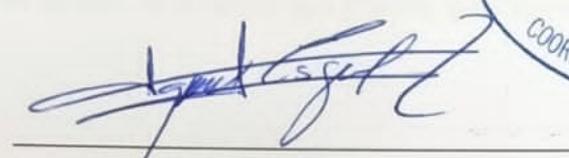
**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL DESARROLLO DE
ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA DEL PREMATURO"**

RPI: 521.2020



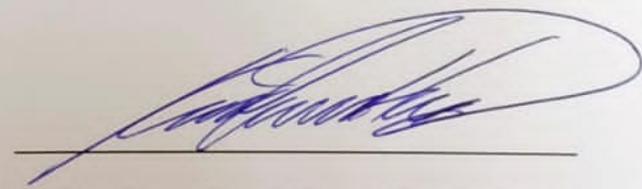
Dr. Israel David Pérez Moreno

Encargado de la Coordinación de Enseñanza e Investigación



Dr. Ignacio Jorge Esquivel Ledesma

Profesor Titular Pediatría Médica



Dra. Karen Teresa Franco Hernández

Investigador Responsable

DEDICATORIA

A mis padres, quienes me dieron alas para volar alto y las herramientas para construir mi camino.

A mi hermana, por enseñarme a ser resiliente.

Y a todos los niños, que me permitieron aprender que los libros no te enseñan que los dragones existen, te enseñan que puedes derrotarlos.

Los amo.

AGRADECIMIENTOS

A Alberto, por haber aparecido en un día cualquiera y desde entonces acompañarme en esta aventura.

A mis asesores, la Dra. Karen Teresa Franco Hernández y al Dr. Ignacio Jorge Esquivel Ledesma, por su tiempo, apoyo y paciencia para la realización de este proyecto.

A todos mis profesores clínicos y enfermeras del servicio de Pediatría, por recordarme que la mejor enseñanza no es la que se hace de cabeza a cabeza, si no de corazón a corazón.

INDICE GENERAL

1. PORTADA	2
2. DEDICATORIA	5
3. AGRADECIMIENTOS	6
4. INDICE GENERAL	7
5. ABREVIATURAS Y SIGLAS	9
6. RESUMEN	10
7. ABSTRACT	11
8. INTRODUCCIÓN	12
9. ANTECEDENTES	16
10. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
10.1. Hipótesis	31
10.2. Objetivo General	31
10.3. Objetivo Específico	31
11. MATERIALES Y MÉTODOS	
11.1. Criterios de Inclusión	32
11.2. Criterios de exclusión	32
11.3. Criterios de eliminación	32
11.4. Técnicas de muestreo	33
11.5. Análisis estadístico	33
12. RESULTADOS	34
13. DISCUSIÓN	39
14. CONCLUSIONES	40
15. RECOMENDACIONES	41
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
17. ANEXOS	45
18. CARTAS DE APROBACIÓN	46

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

1. Tabla 1: Factores de riesgo y su relación con el desarrollo de EMOP	17
2. Tabla 2: Escala de Koo (para la valoración radiológica de EMOP.	27
3. Tabla 3: Guía para la prevención, tratamiento y seguimiento de EMOP.....	30
4. Figura 1: Gráfica por sectores. Porcentaje total por sexo	34
5. Figura 2: Gráfica por sectores. Porcentaje total por SDG	34
6. Figura 3: Gráfica por sectores. Porcentaje total por Peso	35
7. Figura 4: Gráfica de barras. Relación peso y SDG	35
8. Tabla 4: Variables asociadas con EMOP	36
9. Tabla 5: Análisis Multivariado de las variables asociadas a EMOP	36
10. Tabla 6: Variables asociadas con EMOP en pacientes <32 sdg	37
11. Tabla 7: Variables asociadas con EMOP en pacientes >32 sdg	38

ABREVIATURAS Y SIGLAS

1,25[OH]₂D: 1,25 dihidroxivitamina D

Ca: Calcio

DBP: Displasia Broncopulmonar

EG: Edad Gestacional

EMOP: Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro

FA: Fosfatasa Alcalina

Kg: Kilogramos

Mg: Miligramos

NPT: Nutrición Parenteral Total

P: Fosforo

RN: Recién Nacido

RNT: Recién Nacido Término

RNMBP: Recién Nacido de Muy Bajo Peso

RNPT: Recién Nacido Pre término

UCIN: Unidad De Cuidados Intensivos Neonatales

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro (EMOP) es un desorden metabólico y multifactorial observado en recién nacidos pre término (RNPT) que se caracteriza por alteraciones bioquímicas y radiológicas asociadas con la desmineralización ósea, condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente para su edad gestacional (EG). El desarrollo de esta, se ha asociado a la presencia de diferentes factores, por lo que el presente estudio pretende determinar ¿Cuáles son los factores de riesgo postnatales para el desarrollo de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro en recién nacidos pre término hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional 1º de Octubre

Objetivos: Determinar los factores de riesgo postnatales asociados para el desarrollo de enfermedad ósea metabólica del prematuro en recién nacidos atendidos en la unidad de cuidados intensivos. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico. Expedientes de RNPT con peso menor de 2.500gr al nacer, de sexo indistinto, con estancia hospitalaria >21días y diagnóstico de EMOP por criterios bioquímicos, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en el Hospital Regional 1º de Octubre. **Resultados:** De los 140 pacientes ingresados, 73 desarrollaron EMOP, correspondiendo al 52.14%. Los factores de riesgo incluidos que reportaron significancia estadística en sumatoria fueron el uso de esteroides (**p 0.0008**), uso de diuréticos de asa (**p 0.0004**), metilxantinas (**p 0.0003**) y el ayuno prolongado (**p 0.0007**) para el desarrollo de EMOP. El análisis multivariado por regresión logística mostró que ninguna de las variables posnatales incrementa de manera individual la presentación global de EMOP. El único factor con correlación positiva fue el retraso en el crecimiento intrauterino (**p < 0.001**). **Conclusión:** El RCIU es un factor de riesgo

importante para el desarrollo de EMOP. Independientemente, de la edad gestacional y su asociación con otros factores.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic Bone Disease (MBD) of Prematurity is a metabolic and multifactorial disorder observed in preterm newborns (PTNB) that is characterized by biochemical and radiological alterations associated with bone demineralization, causing a bone density lower than the intrauterine bone density. corresponding to their gestational age (GA). The development has been associated with the presence of different factors, so the present study aims to determine what are the postnatal risk factors for the development of MBD of Prematurity in preterm newborns hospitalized in the Nursing Unit. Intensive Care of the "Regional Hospital 1° de Octubre". **Objectives:** Determine the postnatal risk factors associated with the development of metabolic bone disease of prematurity in newborns treated in neonatology service. **Material and Methods:** Retrospective, longitudinal, descriptive and analytical study. Records of PTNBs with weight less than 2,500g at birth, of indistinct sex, with hospital stay >21 days and diagnosis of EMOP by biochemical criteria, treated in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at the "Hospital Regional 1° de Octubre". **Results:** Of the 140 patients admitted, 73 developed EMOP, corresponding to 52.14%. The risk factors included that reported statistical significance in sum were the use of steroids (p 0.0008), use of loop diuretics (p 0.0004), methylxanthines (p 0.0003) and prolonged fasting (p 0.0007) for the development of EMOP. The multivariate analysis by logistic regression showed that none of the postnatal variables individually increase the overall presentation of EMOP. The only factor with a positive correlation was intrauterine growth retardation (IUGR) (p < 0.001). **Conclusion:** The IUGR is an important risk factor for the development of EMOP, regardless of gestational age and its association with other factors.

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el parto que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, representa una complicación obstétrica frecuente en el embarazo. Se puede clasificar de acuerdo a la edad gestacional en: Inmadurez extrema: menor de 28 semanas, pretérmino extremo: recién nacido de 28 a 32 semanas de gestación, pretérmino moderado: recién nacido entre 32 y 34 semanas de gestación y pretérmino tardío: de 34 a 36 semanas.(1)

A nivel mundial la prematurez y sus complicaciones se sitúan en el segundo lugar dentro de las principales causas de muerte en menores de cinco años con un 14%, superado por la neumonía que ocupa un primer lugar con 18% (1,2,4) , esto implica un número considerable de pacientes que a corto o mediano plazo desarrollarán patologías propias de la prematurez, una de ellas con consecuencias a largo plazo es la enfermedad metabólica ósea del recién nacido pretérmino, esto secundario a que el período de mayor desarrollo del esqueleto es durante la vida fetal, fundamentalmente al final del tercer trimestre (2,3,4). El neonato que nace prematuramente se ve privado de estas aportaciones necesarias para la mineralización ósea adecuada.(2,3,4,6).

La Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro (EMOP) es la nueva denominación para la Osteopenia del prematuro o anteriormente denominada Raquitismo Neonatal (2,3), es un desorden metabólico y multifactorial observado en recién nacidos pre término de muy bajo peso (RNMBP, <1,500 gr) que se caracteriza por alteraciones bioquímicas y radiológicas asociadas con la desmineralización ósea, condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente para su edad gestacional (EG) (2,4,5). Se presenta en aquellos pacientes prematuros con más de 21 días de vida y de manera general se define por la

presencia de hipofosfatemia (< 3.5 mg/dL), hipocalcemia (< 8.5 mg/ dL) o normocalcemia (8.5-10 mg/dL) y elevación de fosfatasa alcalina sérica (> 500 UI/L), este último, aun no bien definido en la literatura, se toma como valor de corte porque de acuerdo a Figueras-Aloy et al. a partir de este, se presenta una mayor sensibilidad precediendo a los hallazgos radiológicos de la enfermedad. (2,3,4,5).

A nivel mundial, la prevalencia de enfermedad metabólica ósea del prematuro varía considerablemente de entre el 0.7 hasta el 75%, esto en relación con la población estudiada, siendo mayor en los países desarrollados por una mayor tasa de supervivencia en los recién nacidos prematuros, sin embargo, con menor impacto por su diagnóstico temprano e intervención oportuna.(8,9,23,24) En México, de acuerdo a la OMS la tasa de nacimientos prematuros se encuentra entre el 10-15% (18), con un significativo incremento en la supervivencia, considerándose un periodo de 35 años de 1945 a 1980, para que la supervivencia de los neonatos menores de 800 g aumentara de 0 a 20%; a partir de entonces ha incrementado considerablemente con algunos altibajos para alcanzar 70% en 1994, actualmente en nuestro país, se estima una sobrevivencia del 72% para los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación (18), por lo que ha sido importante la identificación de complicaciones asociadas, destacándose entre estas, la enfermedad metabólica ósea del recién nacido, cuya prevalencia varía según la edad gestacional, peso al nacer y tipo de alimentación y si bien, es considerada una enfermedad autolimitada en el tiempo, la recuperación puede durar hasta 2 años (23). Algunos estudios evidencian incluso retrasos de crecimiento postnatal a los 8-12 años. Por tanto, si fracasa la prevención, se estará favoreciendo la presencia de fracturas, dolicocefalia y retrasos en la velocidad de crecimiento, además de otros efectos a largo plazo, como la osteopenia en edad adulta. (23,24)

En nuestro Hospital, se tiene un reporte de 1000 nacimientos por año en promedio, de los cuales el 6.5% se consideran prematuros con edad gestacional entre 25-37 semanas de gestación (SDG) y generalmente con un peso menor a 1,800gr. Por ello, en el presente estudio se pretende identificar las características epidemiológicas

de EMOP, así como identificar los factores de riesgo modificables postnatales y terapéuticos (uso de diuréticos, esteroide, nutrición parenteral prolongada, ayuno, etc), que pudieran favorecer el desarrollo de la enfermedad en nuestra unidad, buscando responder la siguiente pregunta, ¿Cuáles son los factores de riesgo postnatales para el desarrollo de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro en recién nacidos pre término hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE?.

De acuerdo a la OMS, las tasas de nacimientos prematuros están aumentando en casi todos los países del mundo, al grado que se estima un total de 15 millones de recién nacidos prematuros por año (18), oscilando entre el 5% y 18% cuya tasa de supervivencia es directamente proporcional al peso del nacimiento, considerándose a nivel global del 56% para recién nacidos con peso entre 500-700gr y del 88% para aquellos por encima de los 800gr (18,25), sin embargo, estas cifras de supervivencia no se atribuyen únicamente al manejo en terapia intensiva neonatal, si no también al desarrollo de complicaciones, así, el nacimiento prematuro es la causa principal de muertes en recién nacidos y actualmente es la segunda causa principal de muerte después de la neumonía en menores de 5 años, reportándose que mas de un millón de niños mueren cada año por complicaciones asociadas a la prematurez y aquellos que sobreviven, presentan un mayor riesgo de incapacidad, representado una pesada carga para las familias y los sistemas de salud (18).

La Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro se considera dentro de las principales complicaciones presentes en el recién nacido pretérmino (23, 24, 25) condicionando una alta morbimortalidad, En nuestra unidad, como se menciono previamente, se cuenta con un reporte anual de aproximadamente 1000 nacimientos prematuros/año, de los cuales el 6.5% se reporta con edad gestacional entre las 25 y 37 semanas de gestación, considerándose dentro de la media a nivel mundial, actualmente su abordaje en países desarrollados es preventivo, sin embargo, en nuestro país continua siendo una enfermedad diagnosticada de manera tardía,

generalmente en presencia de complicaciones graves como fracturas patológicas y discapacidad motora (23).

Hasta el momento no se cuenta con estudios previos acerca de esta patología en esta unidad, por lo que es determinante conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad y promover un abordaje de seguimiento en aquellos que se identifiquen con riesgo alto para su presentación, reduciendo de esta manera la presencia de complicaciones a largo plazo. De esta manera se pretende mejorar el diagnóstico y protocolo de abordaje para impactar en el objetivo de desarrollo del milenio sobre la supervivencia infantil a nivel global y particularmente en nuestra unidad, reducir la necesidad de intervención terapéutica con terapia física y de rehabilitación.

ANTECEDENTES

La Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro se presenta hasta en un 16-40% de aquellos recién nacidos con muy bajo peso al nacer (MBPN) (<1,500gr). (2,3) Los signos clínicos aparecen entre la 4 y 11 semana de vida caracterizándose por incremento en el esfuerzo respiratorio secundario a inestabilidad de la pared torácica, fracturas patológicas y retraso en el crecimiento. (2,3,4,5,6)

Esta enfermedad se considera de origen multifactorial, resultado de la desmineralización parcial o total de los huesos del recién nacido prematuro (3,5,7), observándose que la incidencia y la gravedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacimiento (5,6,7), existiendo factores de riesgo asociados que deben ser vigilados con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento temprano, entre ellos se encuentran la prematurez relacionada a la brusca separación de la fuente fetal de minerales entre las 24 a 32 semanas de gestación y su efecto sobre la mineralización ósea, que se manifiesta con menor reserva mineral a esta edad (2,4,5,7), otros de los factores de riesgo descritos ha sido la presencia de displasia broncopulmonar y sepsis debido a un aumento del gasto energético (5,6,9), así como la restricción de líquidos, el ayuno prolongado, la alimentación con fórmulas de inicio o leche humana no fortificadas, la nutrición parenteral prolongada con falta de elementos esenciales para el desarrollo óseo como son la presencia de zinc, vitamina D o alto contenido de fosfatos.(9)

Se ha descrito, además, que la inmovilización prolongada causa la falta de estimulación mecánica aumentando así la resorción ósea y la desmineralización.(12) Se describe que el uso de medicamentos antagónicos del metabolismo óseo como anti cósmicos, metilxantinas y diuréticos aumentan la excreción urinaria de calcio y el uso

de esteroides a dosis altas y de manera prolongada (mayor a 2 semanas) ha demostrado ser capaz de suprimir la actividad osteoblástica con mayor efecto en los recién nacidos prematuros. (9,12,14) Los mecanismos para favorecer la presentación de EMOP con base en los factores previamente descritos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Factores de riesgo y su relación con el desarrollo de EMOP.

Factor de riesgo	Mecanismo asociado
Prematurez	Cese anticipado del aporte mineral materno.
Peso bajo al nacimiento	Se asocia a insuficiencia placentaria que resultaría en un transporte mineral materno insuficiente en útero.
Actividad física limitada durante su estancia intrahospitalaria	Incrementa la resorción ósea por estimulación mecánica disminuida-
Nutrición parenteral	Limitación para aportar niveles de calcio y fósforo adecuados
Uso de glucocorticoides	Reducen la absorción mineral a nivel intestinal
Uso de antiácidos	Efecto directo en la mineralización ósea Reducen la absorción de calcio a nivel intestinal
Uso de diuréticos	Incrementan la pérdida renal de calcio e inhiben su reabsorción a nivel tubular
Displasia broncopulmonar	Requerimientos altos de energía que comprometen al aporte mineral a los huesos
Enterocolitis necrotizante	Favorecen periodos largos de ayuno y uso prolongado de nutrición parenteral Pobre función intestinal reduciendo la absorción de minerales
Sepsis neonatal	Requerimientos altos de energía que comprometen al aporte mineral a los huesos

Nota. Elaboración Propia. Fuentes: **9,12,14**

La verdadera incidencia de osteopenia entre las unidades de cuidados intensivos neonatales en todo el mundo es difícil de estimar, esto debido a diferentes métodos de detección y la dificultad de interpretar los resultados.(2,4,6,9) Sin embargo, de manera general se conoce que, la Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro, al ser una enfermedad prevenible, ha bajado su presentación en países desarrollados, así, en un estudio realizado en el año 2013 en el servicio de Pediatría en CMN la Raza, IMSS, la incidencia reportada de enfermedad metabólica ósea fue del 60 %, y en el 2011, en el Hospital de Pediatría, en Guadalajara, el diagnóstico de EMOP fue del 67 %, siendo 10

veces más que lo reportado en países desarrollados (6) siendo que, en un estudio realizado en el Departamento de Maternidad y Niños en Fuzhou, China, en el 2018, reportan una incidencia del 6.6 %, mientras en Italia, en el Hospital María Letizia Monza, reportan una incidencia del 40%, Mohamed T y col, en Egipto en el 2018, reportaron una incidencia del 12.5%. (5)

Ríos-moreno y col determinaron los padecimientos asociados a la presencia de enfermedad metabólica ósea del prematuro, sobresaliendo por su significancia estadística la displasia broncopulmonar, sobre todo en estadios severos y la sepsis neonatal, reportaron la posibilidad de presentarse enfermedad metabólica ósea en los recién nacidos con un peso $\leq 1,000$ gramos de 4.64 veces más y con grados moderados o severos de displasia broncopulmonar 3.13 veces más. De la misma manera se observó que los pacientes con tres eventos de sepsis tuvieron 3.43 veces más probabilidad de tenerla. Los niños con uso de sedación prolongada presentaron 4.0 veces y el uso de corticoides 9.5 más veces de probabilidad de desarrollo de la enfermedad ósea metabólica del prematuro.(6)

Por otra parte, Ríos-moreno y col, reportaron con el grupo con peso al nacer menor de 1,000 gramos un 67% de desarrollo de enfermedad ósea metabólica del prematuro y 30% con peso de 1,001-1500 gramos. (6) Lo anterior, es comparable con lo publicado por Bozzetti y Tagliabue, quienes encontraron enfermedad ósea metabólica del prematuro hasta en más del 55% de los recién nacidos $\leq 1,000$ gramos y en el 23% de los menores de 1,500 gramos, especialmente frecuente en los recién nacidos menores de 28 semanas de gestación (3). Mohamed y cols revelaron que la demora en alcanzar la alimentación enteral completa, con uso prolongado de nutrición parenteral, fue un factor significativo para su desarrollo.(2,3,6,8). En cuanto al uso de drogas, los esteroides no tuvieron efecto en su estudio.(9) Por otro lado, se mostró un aumento significativo de enfermedad metabólica ósea con el uso a largo plazo de teofilina y furosemida, se encontró además estadísticamente significativo el uso de nutrición parenteral por más de 14 días para favorecer la desmineralización en el prematuro

comparable con otros estudios realizados en el que la frecuencia de desarrollar enfermedad metabólica ósea del prematuro con uso de nutrición parenteral mas allá de los 14 días fue de 45%. (6,7,9) De acuerdo, Tsakalidis C y cols, existe una correlación significativa con el peso bajo al nacer y desarrollo de osteopenia, así como 2 veces más el riesgo de padecerla con el uso de esteroides por mas de 7 días.(9).

Debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros en las unidades de cuidados intensivos, es de vital importancia la identificación de los factores específicos que pueden afectar negativamente la salud ósea en estos niños para realizar un diagnóstico oportuno y el desarrollo de una intervención terapéutica específica.

La Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro (EMOP), de manera general, se produce como consecuencia de una menor disponibilidad de Calcio (Ca) y/o Fósforo (P) que condiciona una menor mineralización ósea. (6,9,12,14) La acumulación de Ca y P en el organismo se eleva exponencialmente en el tercer trimestre de gestación que es cuando se produce una alta tasa de crecimiento intrauterino (80% de contenido corporal), por lo que la necesidad de estos minerales después de nacer es mayor en el RNPT (Ca 120-150 mg/kg/día, P 60-120 mg/kg/día) en relación con el recién nacido a término (RNT). (12,13,14) Por tal motivo, es de importancia conocer los mecanismos implicados para mantener la homeostasis de dichos minerales antes y después del nacimiento como base para comprender su alteración en la Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro.

Para el desarrollo adecuado del esqueleto fetal, se requiere el paso de nutrientes como proteínas, calcio y fosforo desde la madre al feto, es así, como al final del segundo trimestre a partir de la semana 24 de gestación, a través de un transporte activo de calcio y fosforo, la concentración en el suero fetal de estos, es 20% mas elevado que el de la madre, preparándose para la mineralización ósea que se lleva a cabo en el tercer trimestre, cuando el 80% del contenido mineral circulante es almacenado. (6,9,12,13,14) La función y actividad de los osteoblastos y osteoclastos se ve influenciada por la

cantidad de material mineral circulante, siendo esta “hipercalcemia fetal” necesaria para la correcta formación osteoide, provocando así una supresión del eje hormonal paratiroides-riñón, favoreciendo la formación de material osteoide y el engrosamiento de la lamina trabecular. Con lo anterior se explica por que los recién nacidos prematuros en quienes el aporte de estos micronutrientes se ve limitado y aquellos con insuficiencia placentaria, resultan en un transporte inadecuado de Calcio y Fosforo, favoreciendo el desarrollo de enfermedad metabólica ósea del prematuro y retraso en el crecimiento intrauterino. (13,14)

Al momento del nacimiento, un recién nacido a término posee aproximadamente 20-30 gramos de calcio de los que la mayoría (>99%) se encuentra en forma de hidroxapatita formando parte de la matriz osteoide, mientras que <1% se encuentra en el líquido extracelular y tejidos blandos. El calcio en el borde libre de los huesos sirve como reservorio para intercambio y homeostasis del calcio plasmático. Con el nacimiento, hay un cese abrupto del aporte materno de calcio y fosforo, pudiendo encontrarse en sangre de cordón valores de 12mg/dl, en ausencia de una fuente externa, los niveles de calcio ionizado fetal declinan de manera abrupta, hasta alcanzar un mínimo de 7.5mg/dl, siendo este descenso incluso mayor en el recién nacido pretérmino. (13,14)

Por otra parte, el fosforo total en los recién nacidos a término es de aproximadamente 16gr, con distribución en diferentes tejidos. Al igual que el calcio, el 85% del fosforo se encuentra en el hueso como hidroxapatita y el resto se encuentra en el líquido extracelular como iones de fosfato inorgánico, de manera general se distribuye de 3 maneras, ionizado (55%), unido a proteínas (11%), ionizado unido a calcio, sodio y magnesio (34%). (13,14)

Los niveles de fosforo decaen rápidamente después del nacimiento hasta 2.6mmol/L e incrementan de manera paulatina durante la primera semana hasta los 3.4mmol/L, secundario a una disminución en su excreción a nivel renal, respondiendo rápidamente a cambios en el aporte dietético. (13)

En el tercer trimestre, entre la semana 32 a 37 de gestación, el proceso de mineralización es determinado por la síntesis del material osteoide por la actividad osteoblástica en el que el calcio y el fosforo son depositados. Por lo anterior, los requerimientos de calcio y fosforo durante los últimos meses de gestación son de 20 gr y 10 gr respectivamente, lo que representa una tasa de requerimiento de calcio del 100-120mg/kg/día y fosforo de 50-65mg/kg/día. (13,14)

Regulación del calcio y el fósforo

La regulación en los niveles de calcio y fosforo obedece a la interacción de 3 hormonas (Parathormona, calcitonina y Vitamina D) con efecto en 3 órganos blanco: El riñón, los intestinos y el hueso. (13,14) La hormona Paratiroidea (PTH) es una hormona peptídica producida en las glándulas paratiroides, es funcional desde el periodo fetal, (13,14,16) sin embargo, los niveles circulantes de esta hormona se mantienen relativamente bajos como consecuencia de la hipercalcemia secundaria al aporte materno continuo, independiente de los niveles séricos maternos. Posterior al nacimiento, la disminución en el calcio sérico ionizado desencadena la liberación de esta hormona, activando la actividad osteoclástica favoreciendo la resorción ósea, lo que libera calcio y fosforo al espacio extracelular. Así mismo, la PTH actúa a nivel del túbulo distal en el riñón para facilitar la excreción urinaria de fosforo y disminuir la de calcio, así mismo, incrementa la producción de 1,25 dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D) (metabolito activo de la vitamina D) que ayuda con la absorción del calcio y fosforo en los intestinos desde la dieta. Por lo que, paradójicamente, en caso de tener un aporte deficiente de calcio, la parathormona mantiene los niveles circulantes del mismo con los mecanismos previamente descritos, mientras los niveles de calcio disminuyen paulatinamente. El incremento en la resorción ósea por la actividad osteoclástica inducida por la parathormona conlleva la elevación de la Fosfatasa Alcalina (FA). (14,16)

De acuerdo con lo anterior y partiendo de un estado de aporte deficiente de estos micronutrientes, los niveles bajos de fosforo reduce la apoptosis de los condrocitos

hipertróficos en las placas de crecimiento lo que ocasiona una falla en la mineralización de estos, agregándose además la actividad osteoclástica promovida por los niveles elevados de parathormona, esto trae como resultado la osteopenia, con resorción del hueso y presencia de fracturas patológicas. (16,19)

Si la patología es diagnosticada de manera oportuna, es decir, aceptando la presencia de un aporte deficiente de calcio, el tratamiento oportuno con altas dosis de vitamina D y Calcio, proporciona un sustrato adicional que aumenta la cantidad de calcio ionizado circulante, reduciendo la expresión de hormona paratiroidea, lo que reduce la resorción ósea y promueve la mineralización, corrigiendo así el estado osteopénico. (16,22,24)

Presentación clínica

En la Enfermedad Metabólica ósea del prematuro, los signos sugestivos suelen ser pocos y de aparición tardía. Se pueden presentar con una fontanela anterior amplia, craneotabes (signo de “pelota de ping-pong”), anchura de las muñecas, rosario condrocostal, fracturas de costillas o huesos largos y, con el tiempo, detención del crecimiento lineal, dependiendo del tipo de osteopenia. (14,23,25) Incluso, hay reportes de recién nacido pretérmino con necesidad de asistencia respiratoria mecánica por dificultad respiratoria de inicio tardío (entre la semana 6 y 12 de vida) debido al aplanamiento y remodelación de la pared torácica (23). Radiológicamente, todos presentan disminución de la densidad ósea. Se refiere que 10% de prematuros <1,000 g de peso, a la edad promedio de 76 días, presentan fracturas. Encontrándose que el 57% de los prematuros <1,200 g presentan fracturas, y la principal causa son los aportes bajos de Ca y P. (13,14,23)

Diagnostico

En países subdesarrollados, se recomienda realizar un protocolo de tamizaje óseo, haciendo determinaciones seriadas de niveles de fosfatasa alcalina, niveles de parathormona y fosforo, como principales determinantes cuya alteración sugieran inicio de manejo profiláctico a partir de , semana 4 de vida extrauterina a todo recién nacido

prematureo (5,6) sin embargo, en países como el nuestro, el diagnóstico de dicha enfermedad y el poco empleo de protocolos para dicha enfermedad así como la falta de estandarización de los valores bioquímicos, el diagnóstico se realiza de manera más frecuente cuando hay manifestaciones graves como lesiones óseas, especialmente fracturas patológicas (6).

Diagnóstico bioquímico

Los marcadores bioquímicos como la medición de Calcio (Ca), fósforo (P), Fosfatasa Alcalina (FA), Parathormona (PTH) y la Vitamina D, son considerados de utilidad para la detección temprana del déficit mineral, sin embargo, ninguno de estos se considera específico para el diagnóstico de la Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro. (16,23,24)

Así, un estudio del año 2000, menciona que la combinación de los niveles de fosfatasa alcalina por encima de 900UI/L y concentraciones de fosfato sérico menores a 1.8mmol/L presentan una sensibilidad del 100% y especificidad del 70%, sin embargo, actualmente se sabe que a estos niveles la presencia de manifestaciones graves con repercusión en la velocidad de crecimiento y fracturas patológicas ya son inevitables (4,6), por lo que se busca niveles de corte bioquímicos más accesibles que puedan anticipar el desarrollo de la enfermedad, es así, como en un estudio del año 2016 (6), se evaluó los niveles de fosfatasa alcalina con los cambios en la densidad ósea, reportando que niveles séricos de fosfatasa alcalina por encima de 650UI/L se asocia ya con cambios en la densidad mineral ósea con un 80% de sensibilidad y 64% de especificidad.

Con lo anterior se concluye, que para realizar un abordaje diagnóstico se deben considerar en conjunto los siguientes marcadores bioquímicos como tamizaje metabólico, estableciéndose los siguientes niveles de corte. (12,23,24)

- Calcio: Los niveles de calcio son los últimos que se ven afectados, dado los mecanismos compensatorios previamente descritos por lo que se consideran como parte del seguimiento.
- Fosforo: La hipofosfatemia se considera un marcador temprano de alteración en el metabolismo mineral. Niveles séricos de fosfato por debajo de 5.6mg/dl (1.8mmol/L) se han asociado fuertemente a alteraciones en la mineralización con cambios radiográficos.
- Fosfatasa Alcalina (FA): Es un marcador de recambio óseo, con 4 isoenzimas, encontrándose relación entre sus niveles séricos y la presentación de la enfermedad, así niveles de FA >500UI/L sugieren alteraciones en el metabolismo mineral, niveles >750 UI/L se asocian a cambios en la mineralización aun sin datos clínicos (23,24), mientras que niveles >900UI/L se asocia fuertemente con el desarrollo de enfermedad metabólica ósea del prematuro con evidencia radiográfica hasta en el 33.8%. (23).

La frecuencia de las determinaciones aun no se encuentra bien establecida, se recomienda una determinación basal al nacimiento y a las 48 horas de vida de niveles de calcio, fosforo y fosfatasa alcalina, de acuerdo a los factores de riesgo presentes 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, una vez establecido el diagnostico 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. (6,9,24)

Recientemente se ha buscado la determinación de otros biomarcadores tempranos que puedan predecir la presencia de la enfermedad, dentro de estos los niveles séricos de hormona paratiroidea >100pg/ml en recién nacidos pretérmino sugiere un alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad. (16). Los niveles altos de parathormona indican no solamente un hiperparatiroidismo secundario, si no también,

una alteración en la reabsorción de fosfato a nivel renal, una reabsorción baja de fosfato con niveles altos de parathormona sugieren una deficiencia de calcio aun cuando este se encuentra en niveles séricos normales, con lo anterior, se ha demostrado que los niveles de parathormona pueden predecir una reducción en el contenido mineral óseo de los niños pre término y su asociación con los niveles de excreción del fosfato urinario, se podría predecir un déficit en la mineralización antes de la presencia de datos clínicos (6,23). Moreira et al (23) demostraron que la PTH elevada era más sensible (71% frente a 29%) y más o menos específico (88% frente a 93%) en comparación con la FA como marcador de EMOP. Cuando se combina con bajo contenido de fosfato en suero, una PTH elevada era 100% sensible y 94% específico en la identificación de EMOP. Considerando lo anterior y la fisiopatología de la EMOP, desde nuestro punto de vista, creemos que la medición de los niveles minerales, así como los niveles de PTH son cruciales para el abordaje de la enfermedad. Pese a que en nuestra unidad se cuenta con la determinación de dicha hormona, no es una practica habitual solicitar su determinación, aun en presencia de la enfermedad. (16,22)

La excreción de fosfato y calcio urinario también se han utilizado como indicadores bioquímicos de la mineralización ósea posnatal. La hipofosfatemia, la alteración bioquímica más frecuente asociada con la enfermedad metabólica ósea el prematuro, disminuye la liberación de parathormona, lo cual aumenta la reabsorción renal de fosfato a nivel tubular y la producción renal de vitamina D, lo que aumenta la absorción intestinal de calcio, por lo tanto, el déficit de fosfato interfiere con el equilibrio del calcio, conduciendo a una hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis. (19,23,25). Los bebés nacidos prematuros tienen un menor umbral para el equilibrio en la excreción renal del fosfato en comparación con los recién nacidos de término, lo que resulta en una excreción elevada de fosfato urinario aún en presencia de hipofosfatemia. El rango normal para la excreción de fosfato urinario es del 78 al 91% y un valor superior al 95% es significativo de una suplementación insuficiente de fósforo en la dieta. la reabsorción tubular de fósforo (TRP) se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$(\text{fósforo orina} \times \text{creatinina sérica}) / (\text{fósforo sérico} \times \text{creatinina orina}) \times 100$$

Con la fórmula previa, es posible determinar la excreción de fósforo y de esta manera evaluar el aporte de este en la dieta, sin embargo, es importante mencionar que dicha determinación se ve afectada con la administración de medicamentos tales como la furosemida y las metilxantinas. (23,24,25).

Radiológico

Se considera, que hasta el 20-40% de los casos de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro pese a la presencia de pérdida en la mineralización ósea no tiene cambios radiográficos. Por lo anterior, se considera que la densitometría con rayos X de doble energía (DEXA) es el patrón de oro para medir el contenido mineral ósea, pero en la actualidad el acceso a este se encuentra limitado y se mantiene relegado al ámbito de la investigación. (22,23)

Es así, como la presencia de desmineralización ósea se evalúa mas comúnmente con radiografías simples, observándose principalmente en metafisis de huesos largos (húmero, radio y fémur), costillas, columna, cráneo y escapula, los siguientes cambios radiográficos. (12,23).

- Alteraciones metafisiarias como rarefacción, deformidad calciforme, aspecto deshilachado.
- Reacción perióstica con imagen de doble contorno
- Fracturas espontaneas
- Rosario costal

Se describe en la literatura un a relación directa entre la severidad de las alteraciones radiológicas y los valores de fosfatasa alcalina, refiriéndose las alteraciones metafisiarias con valores superiores a 750U/L, reacciones periósticas y fracturas patológicas con valores por encima de 1.000U/L. Por lo que, de manera general, se considera que valores de fosfatasa alcalina hasta 500U/L anteceden a la presentación

de cambios radiológicos. Pudiendo clasificarse de acuerdo con Koo, como se enlista en la Tabla 2. (23)

Tabla 2 *Escala de Koo (para la valoración radiológica de la EMOP)*

Grado0	Huesos normales
Grado1	Cambios de rarefacción únicamente
Grado2	Cambios en las metáfisis como deformidad caliciforme y reacción periósticas
Grado3	Los cambios previos y asociación con fracturas

Adaptado de Pelegano JF, Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 351-355

Un estudio en nuestro país, del CMN La Raza, IMSS, encontró cambios radiológicos sugestivos de enfermedad metabólica ósea del prematuro en el 83.3% de sus pacientes en las primeras 2 semanas de vida extrauterina en forma de deformidad metafisiaria y de estos el 33.3% presento fracturas patológicas. (23).

Tratamiento

Actualmente, el manejo de la Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro se dirige completamente a la prevención, por tal motivo es necesario de primera instancia eliminar o evitar los factores de riesgo postnatales que llevan a su desarrollo.

La prevalencia y la gravedad de la EMOP puede reducirse con una intervención nutricional adecuada. Buscando mantener aportes adecuados de Ca y P para la mineralización del esqueleto del RNMBP, sin embargo, los bebés prematuros tienen un requerimiento mucho más alto de minerales, en comparación con los recién nacidos a término. (24,25,26). Las recomendaciones actuales para prematuros y recién nacidos con bajo peso al nacer son proporcionar 120–200 mg/kg/día de calcio y 60–140 mg/kg/día de fósforo a través de la alimentación enteral. (26) Para una absorción óptima y retención, es crucial mantener el calcio enteral con una relación con la ingesta de fosfato de 1.5: 1 a 1.7: 1 en mg a mg. (3,20,21). Es probable un mayor requerimiento de

calcio debido al déficit en la absorción de calcio por parte de los recién nacidos prematuros es de alrededor del 50% –60%, (25,26), mientras que el de fósforo es 80% –90%. (25,26)

Nutrición enteral

Por lo anterior, se sugiere iniciar la vía enteral en cuanto las condiciones lo permitan y asegurar la ingesta diaria de calcio entre 140 y 160 mg de calcio / 100 kcal a 70–140 mg / 100 kcal (europeo Sociedad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica-ESPGAN). Del mismo modo, las recomendaciones para el consumo de fosfato van desde 95 a 108 mg / 100 kcal (AAP) a 50–87 mg / 100 kcal (ESPGAN) (3). La leche materna proporciona proteínas y contenido mineral inadecuado para satisfacer estas demandas. Por lo que se han propuesto fórmulas para garantizar las necesidades del bebé prematuro en crecimiento, como el empleo de fortificadores de leche humana y las fórmulas para prematuros las cuales se recomiendan al menos hasta las 36 semanas “edad gestacional y / o 2,000 g. Los suplementos de fosfato deben considerarse para valores <4 mg / dl (1 mmol / L), pero puede considerarse si los valores caen por debajo de 5.5 mg / dl (1.3 mmol / L), especialmente si se asocia con hiperfosfatemia, para promover mineralización ósea y para prevenir la hipercalcemia. (20,23).

NUTRICION PARENTERAL (NPT)

En caso de los recién nacidos prematuros sin condiciones para alimentación enteral, se sugiere inicio con NPT. Pereira-da-Silva et al. Mostró que el aporte temprano de calcio y fosfato por NPT puede prevenir el deterioro de la resorción ósea en prematuros con una edad gestacional media de 29,6 semanas al nacimiento y peso de 1,262 g. (24). Las recomendaciones actuales en la práctica varían de 40 a 120 mg /kg/día (1–3 mmol / kg / día) para calcio y de 31 a 71 mg/kg/día (0.9–2.2.) para el fosfato (20). Cuando la TPN alcanza el volumen total de 150 ml / Kg / día, el suministro de calcio y fosfato debe ser de 75–90 mg/Kg/día (1.8–2.2 mmol/kg/día) y 60–70 mg/Kg/ día (1.9–2.2 mmol/kg/día), respectivamente, con un relación que varía de 1.5 a 1.7: 1, para asegurar un aporte mineral mínimo necesario para disminuir la resorción. (24,25). Si

pese al manejo anteriormente citado, el paciente presenta hipofosfatemia con Fosfatasa Alcalina o PTH elevada y se establece el diagnóstico de EMOP. Se sugiere inicio de tratamiento con suplementos alimenticios. (24,25,26)

La suplementación con calcio ayuda a normalizar los niveles de PTH y FA. Moreira et al fueron capaces de normalizar la PTH en plasma en 44 recién nacidos prematuros (edad gestacional media fue de $25 \pm 1,4$ semanas y el peso medio al nacer fue de $688 \pm 121,6$ g) con EMOP adicionando la suplementación con calcio en los alimentos (16). La recomendación para el inicio de la suplementación de calcio es a una dosis de 0.5 mmol/kg/día, que puede aumentarse según lo tolerado a $1-1.25$ mmol/kg/día en 2-3 dosis divididas. Pueden requerir dosis más altas aquellos con EMOP grave con PTH plasmática y concentraciones séricas de FA muy altas. La dosis se puede ajustar cada 1-2 semanas, con monitoreo de PTH, calcio, fosfato y FA. La dosis puede ser reducirse si el calcio sérico está por encima del rango normal pero no debe interrumpirse hasta que los niveles plasmáticos de PTH se hayan normalizado. (26,27,28).

La PTH elevada en EMOP convierte 25-hidroxi-vitamina D en 1,25-dihidroxi-vitamina D y puede causar déficit de 25-hidroxi-vitamina D. Por lo tanto, la suplementación con vitamina D debe continuarse, y la suplementación con dosis altas sería requerido en casos de deficiencia / insuficiencia (<50 nmol/L), las dosis recomendadas como profilaxis son de 400UI/día, en caso del diagnóstico ya establecido se utilizan dosis de 600-800UI/día, para el inicio y seguimiento se necesita medición de los niveles séricos, condición que no se realiza de manera rutinaria. (28)

Por el contrario, en la deficiencia de fosfato en la dieta y/o un aumento en las pérdidas de fosfato urinario, los niveles de PTH no se elevan, por lo que se sugiere inicio de suplementos de fosfato en caso de EMOP con hipofosfatemia, deben usarse cuidadosamente para asegurar que la proporción de calcio enteral total y fosfato, no se altere a favor del fosfato, de lo contrario, un exceso de fosfato dará como resultado una reducción de calcio ionizado en suero y el hiperparatiroidismo resultante (con mayor

excreción de fosfato) en respuesta. La evidencia sugiere que la retención de fosfato y la absorción de calcio se optimiza cuando la proporción de calcio a fosfato se mantiene en 1.5: 1 a 1.7: 1 en mg (27). Es importante resaltar, que la suplementación con calcio y fosforo debe hacerse de manera cuidadosa, de preferencia por vía enteral, no deberán de administrarse juntos por el riesgo de precipitación y en caso de administrarse por vía parenteral, utilizar preparaciones de fosfato orgánico hidrosolubles que disminuyan el riesgo de complicaciones como precipitación de la formula. (27).

Con base en los datos previamente citados, se resume en la Tabla 3. Las acciones de prevención, tratamiento y seguimiento de los recién nacidos con Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro.

Tabla 3: Guía sugerida para la prevención, tratamiento y seguimiento de la Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro.

Recién nacido de Riesgo	Prevención	Tratamiento	Seguimiento
RNPT con peso <1.500gr o nacimiento antes de la semana 32 de gestación.	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar alimentación enteral de manera temprana. - Iniciar aporte enteral de Ca y P de manera oportuna con fortificadores de leche humana o Formula para prematuro. 	<p>Considerar inicio de Suplementación con Vit D 400-800UI/día en caso de incremento en FA con hipofosfatemia.</p> <p>Inicio de Suplementación con P en caso de TRP >95%.</p>	<p>Solicitar semanalmente "Perfil Óseo" (Ca, P, FA). Buscar mantener niveles de Ca entre 2.05-2.75mmol/L (8.22-11.02mg/dL) P ente 1.87-2.91 mmol/L</p> <p>***En caso de P <1.8mmol/L y FA >500UI/L calcular TRP.</p>
Administración de Nutrición parenteral total por mas de 4 semanas	-Iniciar suplementación con Vitamina D profiláctica a 400UI/día	-Mantener aportes en NPT con suministro de calcio y fosfato debe ser de 75–90 mg/Kg/día (1.8–2.2mmol/kg/día) y 60–70 mg/Kg/ día (1.9–2.2 mmol/kg/día), respectivamente, con una relación entre 1.5 a 1.7: 1.	Todo el seguimiento previo, mas gasometría semanal en busca de acidosis metabólica y electrolitos urinarios en búsqueda de hipercalcemia.
Tratamiento con esteroides o diuréticos por mas de 2 semanas	-Iniciar suplementación con Vitamina D profiláctica a 400UI/día		

Adaptado con datos tomados de Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 13 (Suppl 2)

HIPÓTESIS

El riesgo para el desarrollo de la Enfermedad Metabólica Ósea aumenta de manera proporcional con el número de factores de riesgo identificados, esperando encontrar en un 52% el uso de Nutrición Parenteral por más de 14 días como principal factor de riesgo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo postnatales asociados para el desarrollo de enfermedad ósea metabólica del prematuro en recién nacidos prematuros atendidos en el Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo 01 de marzo del 2017 al 01 de marzo del 2020.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar la incidencia de enfermedad metabólica ósea del prematuro en el Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo 01 de marzo del 2017 al 01 de marzo del 2020.

Proponer un tamizaje óseo metabólico de la enfermedad metabólica ósea del prematuro en esta unidad con base a los resultados obtenidos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de Inclusión

Todos los expedientes clínicos de los pacientes neonatales en el periodo de tiempo establecido con las siguientes características:

1. Recién Nacidos Prematuros con edad gestacional menor a 37 semanas con peso al nacimiento menor a 2.500gr ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
2. Sexo Indistinto
3. Recién nacido prematuro con estancia de al menos 21 días postnatales
4. Recién nacido prematuro con diagnóstico de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro

Criterios de exclusión

Todos los expedientes clínicos de los pacientes neonatales en el periodo de tiempo establecido con las siguientes características:

1. Recién nacido de término y peso adecuado para la edad gestacional que hayan requerido de UCIN
2. Recién nacido prematuro con peso al nacimiento mayor a 2.500 gr.
3. Expediente de recién nacido prematuro incompleto para los objetivos del presente estudio.
4. Recién nacido prematuro con peso menor a 1,500gr sin desarrollo de Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro a los 21 días de vida extrauterina.

Criterios de eliminación

Todos los expedientes clínicos de los pacientes neonatales en el periodo de tiempo establecido con las siguientes características:

1. Recién nacido prematuro con estancia en UCIN menor a 21 días
2. Recién nacido con desarrollo de colestasis neonatal.
3. Recién nacido prematuro con enfermedades metabólicas congénitas

Técnicas de muestreo

Selección de todos los casos que cumplan criterios de inclusión en el periodo de estudio: todos los expedientes médicos de pacientes Recién Nacidos pretérmino <37 sdg con peso menor a 2,500gr hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y que desarrollaron Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro en el periodo comprendido del 01 de marzo del 2017 al 01 de marzo del 2020.

Al considerarse todos los recién nacidos menores de 37 sdg, se decide separar por peso, hasta 2,500 kg considerado como peso bajo para la edad gestacional en los niños con restricción del crecimiento intrauterino. Lo anterior, dado que como se expuso en el marco teórico, no solo el parto pretérmino, si no también el aporte deficiente de nutrientes, que condiciona peso bajo, se considera como factor para el desarrollo de EMOP.

Bajo este sustento no requiere cálculo del tamaño de la muestra y por conveniencia se incluirán todos los casos del periodo.

Análisis estadístico

Se realizó el estudio descriptivo inicial para conocer frecuencias en la población. El estudio analítico se realizó mediante test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas por ejemplo edad gestacional, peso al nacimiento, días de ayuno, días de estancia intrahospitalaria utilizando promedios y desviación estándar. Mientras que las variables cualitativas se evaluarán mediante frecuencias, porcentajes y promedios; compararán mediante test exacto de Fisher con significancia estadística una $p=0 <0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se reportaron 140 casos, de pacientes neonatales ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos con menos de 37 semanas de gestación, peso menor de 2,500gr y con estancia de al menos 21 días. Por sexo, el 52.86% (74 casos) correspondieron al sexo femenino. El 57.14% (80 casos) correspondieron a edad de >32.1 – 36.6 semanas de gestación. Las gráficas 1 y 2 representan el sexo y semanas de gestación al momento del nacimiento.

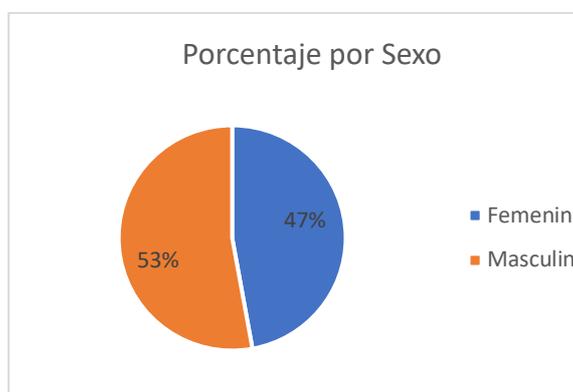


Figura 1. Gráfica por sectores. Porcentaje total de casos por Sexo. n=140

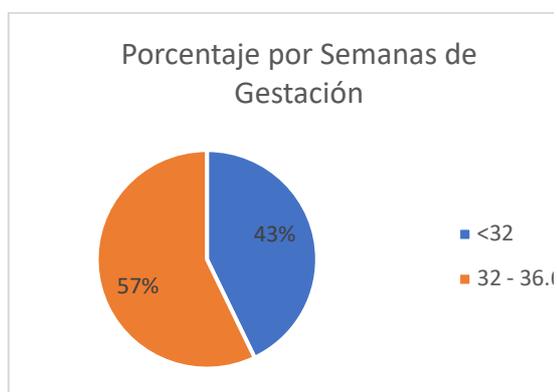


Figura 2. Gráfica por sectores. Porcentaje total de casos por SDG al nacimiento. n=140

Se clasificaron los pacientes por peso al nacimiento, solo el 20.71% (29 casos) reportaron peso <1000 gramos al momento de nacimiento. Las gráficas 4 – 6, reportan el porcentaje de casos por peso al nacimiento, la correlación entre el sexo y semanas de gestación. No se reportaron valores estadísticamente significativos entre el peso al nacimiento y el sexo; con valor de p significativo <0.0005 entre el peso y edad <32 semanas de gestación.

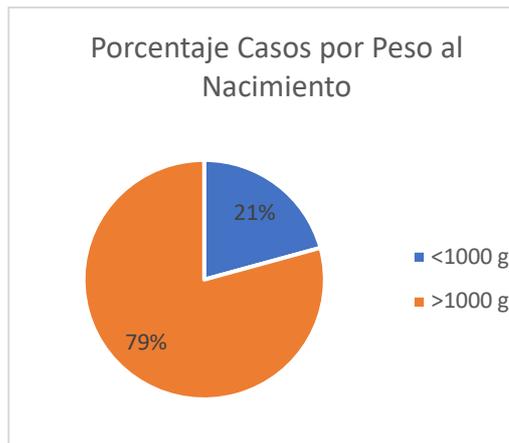


Figura 3. Gráfica por sectores. Porcentaje total de casos por Peso al Nacimiento

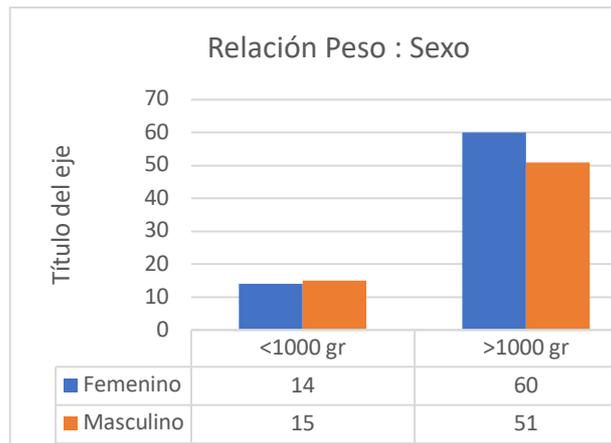


Figura 4 Gráfica de barras. Relación Peso al Nacimiento por Semanas de Gestación

Se reportó el antecedente de Retraso en el Crecimiento Intrauterino (RCIU) en nuestra población de estudio, reportada en el 30% de los casos (42 pacientes). Por sexo, 23 pacientes del género femenino reportaron el antecedente de RCIU, mientras que solo 19 pacientes del género masculino del grupo total contaron con el diagnóstico. No se observó una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de RCIU y el sexo ($p = 0.087$). Por SDG, el 45.23% de los casos (19 pacientes) con diagnóstico de RCIU tenían <32 SDG al momento de diagnóstico, de igual modo, no se encontró una relación entre las SDG y el diagnóstico de RCIU ($p = 0.709$).

Como finalidad de estudio, se registraron 73 casos con diagnóstico de Enfermedad Metabólica Ósea (EMOP) correspondiendo al 52.14% de nuestra serie de casos. Registramos las principales variables para el desarrollo de EMOP registradas en la literatura, entre los que destacan: Sexo, SDG, Peso <1000 gr, Días de Ayuno, Días de Nutrición Parenteral Total (NPT), uso de Diurético, uso de Esteroide, uso de Metilxantinas, fortificación con Vitamina D o Calcio, Alimentación con leche Materna o Formulas no Fortificadas (FNF). La Tabla 1, reporta la correlación entre los casos con diagnóstico de EMOP; observamos que, salvo el sexo o el empleo de Vitamina D o Calcio, todas las variables reportan valores significativos para el desarrollo de EMOP.

Tabla 4. Variables asociadas con Enfermedad Ósea Metabólica (EMOP)			
Variable	EMOP Si 73 (52.14%)	EMOP No (67, 47.86%)	p
Sexo			
- Femenino	34 (46.57%)	40, (59.70%)	0.120
- Masculino	39 (53.43%)	27, (40.30%)	
SDG			
- <32 SDG	52, (71.23%)	8, (11.94%)	0.0006
- 32.1 – 36.6.6 SDG	21, (28.76%)	59, (88.05%)	
Peso al Nacimiento			
- <1000 gr	29, (39.72%)	0, (0%)	0.0004
- >1000 gr	44, (60.27%)	67, (100%)	
Ayuno (días)			
- Media	19	9.3	0.0007
- DE	0.95	0.44	
Nutrición Parenteral Total (días)	16.8	13.8	0.0142
- Media	0.97	0.64	
- DE			
Uso de Diurético			
- Si	40, (54.79%)	14, (14.92%)	0.0004
Uso de Esteroide			
- Si	64, (87.67%)	8, (11.94%)	0.0008
Uso de Metilxantinas			
- Si	64, (87.67%)	18, (26.86%)	0.0003
Uso de Calcio o Vitamina D			
- Si	73, (100%)	66, (98.50%)	0.295
Uso de Leche Materna o Formula No Fortificada			
- Si	9, (12.32%)	18, (26.86%)	0.029

Fuente: Archivo clínico del H.R.1º.O. Correlación entre los casos con diagnóstico de EMOP y los factores de riesgo.

Se realizó análisis multivariado por regresión logística de cada una de las variables en nuestros pacientes que reportaron valores significativos para la presentación de EMOP, con la finalidad de determinar el valor de Riesgo Relativo; ninguna de las variables incrementa la presentación global de EMOP de manera independiente. (Tabla 2)

Tabla 5. Análisis Multivariado de variables asociadas a EMOP			
Variable	RR	DE	IC 95%
SDG	0.027	0.079	-0.129 - 0.183
Peso al Nacimiento	0.125	0.070	-0.014 – 0.264
RCIU	0.164	0.054	0.056 – 0.272
Uso de Diurético	0.220	0.049	0.121 - 0.319
Uso de Esteroide	0.473	0.075	0.324 – 0.621
Uso de Metilxantinas	0.267	0.061	0.146 – 0.389
Leche Materna o FNF	0.026	0.066	-0.104 - 0.157

Fuente: Archivo clínico del H.R.1º.O. SDG: Semanas de Gestación RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino FNF: Fórmula no Fortificada DE: Desviación Estándar IC: Intervalo de confianza

Se dividió a la población posterior acorde a las semanas de gestación entre <32 SDG y de 32.1-36.6 SDG que presentaron cuadro de EMOP, como se describe en la tabla 1, fueron 52 casos <32 SDG y 21 casos de 32.1 – 36.6 SDG. Las tablas 3 y 4, describen la correlación de cada una de las variables.

Tabla 6. Variables asociadas con EMOP en pacientes < 32 SDG (n= 52)		
Variable	N, %	p
Peso al Nacimiento		
- <1000 gr	27, (51.92%)	0.0001
- >1000 gr	25, (48.08%)	
Retraso Crecimiento Intrauterino		
- Si	19, (36.53%)	0.194
Ayuno (días)		
- Media	15.57	0.472
- DE	9.44	
Nutrición Parenteral Total (días)		
- Media	14.04	0.347
- DE	9.17	
Uso de Diurético		
- Si	27, (51.92%)	0.013
Uso de Esteroide		
- Si	52, (100%)	0.0008
Uso de Metilxantinas		
- Si	52, (100%)	0.0008
Uso de Calcio o Vitamina D		
- Si	52, (100%)	0.440
Uso de Leche Materna o Formula No Fortificada		
- Si	1, (1.92%)	0.0007

Fuente: Archivo clinico del H.R.1º.O.

Encontrando que el desarrollo de EMOP en pacientes menores de 32 sdg se relaciona con un bajo peso para la edad gestacional y significativamente tambien con el uso de agentes terapéuticos como esteroides y metilxantinas ($p < 0,001$).

Tabla 7. Variables asociadas con EMOP en pacientes de 32.1 – 36.6 SDG (n=21)		
Variable	N, %	p
Peso al Nacimiento		
- <1000 gr	2, (9.52%)	0.170
- >1000 gr	19, (90.48%)	
Retraso Crecimiento Intrauterino		
- Si	13, (61.90%)	0.001
Ayuno (días)		
- Media	15.57	0.472
- DE	9.44	
Nutrición Parenteral Total (días)		
- Media	14.04	0.347
- DE	9.17	
Uso de Diurético		
- Si	13, (61.90%)	0.017
Uso de Esteroide		
- Si	12, (51.14%)	0.570
Uso de Metilxantinas		
- Si	12, (51.14%)	0.885
Uso de Calcio o Vitamina D		
- Si	21, (100%)	0.673
Uso de Leche Materna o Formula No Fortificada		
- Si	8, (38.09%)	0.018

Fuente: Archivo clinico del H.R.1º.O.

Mientras en el grupo de pacientes > 32 sdg con desarrollo de EMOP, el único factor que se asocia de manera estadísticamente significativa fue el retraso en el crecimiento intrauterino (p 0.001), independiente del resto de variables.

DISCUSIÓN

Con la disminución en la mortalidad de los RNPT gracias a los avances en la UCIN, es más frecuente enfrentar las secuelas a largo plazo como la EMOP.

Los resultados obtenidos en el presente estudio son equiparables con otros desarrollados previamente, resaltando el hecho que no únicamente se requiere una edad gestacional menor a 32 semanas, si no, presentar además un peso bajo para la edad gestacional o restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), ya que este confiere un riesgo mayor respecto a los RNPT sin RCIU. Para el resto de las variables, pese a los descrito en la literatura, el ayuno prolongado y el apoyo con nutrición parenteral no reflejaron una relación directa con el desarrollo de EMOP de forma independiente, probablemente debido a que en nuestra unidad el uso de NPT se realiza en las primeras 24 hrs con aporte de micronutrientes durante todo su uso, a pesar de esto, si muestran asociación con el resto de variables terapéuticas utilizadas, sobretodo con la administración de metilxantinas, esteroides y diuréticos.

CONCLUSIONES

Con lo anterior, podemos concluir que el desarrollo de EMOP es prevenible, desde el periodo prenatal identificando pacientes con RCIU y en el periodo posnatal restringiendo el uso de medicaciones que interfieran con la mineralización ósea, así como la implementación de alimentación enteral temprana y movilización pasiva mediante fisioterapia.

Las principales limitaciones encontradas fueron al tratarse de un estudio retrospectivo, la muestra fue sesgada por que algunos pacientes no cuentan con todos los parámetros bioquímicos para la evaluación del desarrollo de la enfermedad pese a contar con los factores de riesgo ya descritos, y la incapacidad para completar el abordaje diagnóstico con densitometría, determinación de vitamina D y Parathormona por no ser recursos de fácil acceso.

RECOMENDACIONES

Con lo analizado en el presente protocolo retrospectivo se pudieron encontrar las siguientes áreas de mejora:

1. Estandarizar la toma de perfil óseo mineral a todos los recién nacido pretérmino con peso bajo para la edad gestacional con estancia intrahospitalaria mayor a 21 días y al menos 1 de los factores de riesgo para el desarrollo de EMOP.
2. Disminuir el uso de fármacos como metilxantinas, diuréticos y esteroides al tiempo mínimo necesario concientizando su efecto antagónico sobre la mineralización ósea.
3. Mantener el uso de sustratos como el fosfato de potasio o el fosfato de sodio para la realización de nutrición parenteral y asegurar un aporte adecuado de dichos micronutrientes en los recién nacidos pre término.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS, Alianza para la Salud de la Madre, el Recién Nacido y el Niño. Nacidos Demasiado Pronto. 2012.
2. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1:85–91.
3. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic bone disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr.* (2009) 35:20.doi: 10.1186/1824-7288-35-2
4. Supamit Ukaraponga*. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Human Development* 112 (2017) 29–34.
5. Khaled El-Atawi,¹ Mahmoud Elhalik,² Tushar Kulkarni,³ Amany Abdelsamad,³ Lois Alexander,⁴ Aswathi Satyan,⁴ Ahmed Zakareya⁴. Metabolic bone disease in preterm babies: are we underestimating it?. *Journal of Pediatrics & Neonatal Care.* Volume 9. Issue 2- 2019.
6. 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 Paediatr Mex.* 2016;37(2):69-78.
7. Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F272-F275 [PMID: 22556204 DOI: 10.1136/archdischild-2011-301025]
8. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr.* (2008) 97:407–13. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00721.x
9. Tsakalidis C, Dokos C, Tragiannidis A, Rallis D, Nikolaidis N. Gestational age, body weight and bone metabolism markers in premature infants: a single institution experience of Northern Greece. *Acta Paediatr.* (2010) 99:99.
10. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2006) 42:596–603. doi: 10.1097/01.mpg.0000221915.73264.c7
11. Abrams SA, Esteban NV, Vieira NE, et al. Dual tracer stable isotopic assessment of calcium absorption and endogenous fecal excretion in low birth weight infants. *Pediatr Res* 1991;29:615–8
12. Heidi E. Karpen. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* 2017. 0095-5108/17.

13. Hicks PD, Rogers SP, Hawthorne KM, et al. Calcium absorption in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2011;158:885–90.
14. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr.* 2000;89(7):867-873.
15. Czech-Kowalska J, Czekuc-Kryskiewicz E, Pludowski P, Zaniuk K, Jaworski M, Łuba A, et al. The clinical and biochemical predictors of bone mass in preterm infants. *PLoS ONE.* (2016) 11:e0165727. doi: 10.1371/journal.pone.0165727
16. Moreira A, February M, Geary C. Parathyroid hormone levels in neonate with suspected osteopenia. *J Paediatr Child Health.* (2013) 49:E12e6. doi: 10.1111/jpc.12052.
17. Eliakim A, Nemet D. Osteopenia of prematurity - the role of exercise in prevention and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 2: 675-682 [PMID: 16208281]
18. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SS, Yen RF, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* (2011) 47:134–9. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01901.
19. J. Figueras-Aloy, E. Álvarez-Domínguez, J.M. Pérez-Fernández, G. Moretones-Suñol, S. Vidal-Sicart, F. Botet-Mussons, Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants, *J. Pediatr.* 164 (3) (2014) 499–504.
20. Abrams SA. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* (2013) 131:e1676–83. doi: 10.1542/peds.2013-0420
21. Litmanovitz I, Dolfin T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A. Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 15-19 [PMID: 12837861 DOI: 10.1542/peds.112.1.15]
22. Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000; 106: 1088-1092 [PMID: 11061779 DOI:10.1542/peds.106.5.1088]
23. Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, LaBarre DJ, Edgren KW, Lazar AM, Horak E. Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 351-355 [PMID: 1649288 DOI: 10.1097/00005176-199104000-00011]
24. Pereira GR. Nutritional care of the extremely premature infant. *Clin Perinatol* 1995; 22: 61-75 [PMID: 7781256]
25. Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, Filipe A, Virella D, Leal E, et al. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents shortterm bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2011) 52:203–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f8b295

26. Pohlandt F, Mihatsch WA. Reference values for urinary calcium and phosphorus to prevent osteopenia of prematurity. *Pediatr Nephrol.* (2004) 19:1192–3. doi: 10.1007/s00467-004-1651-5
27. Vileisis RA. Effect of phosphorus intake in total parenteral nutrition infusates in premature neonates. *J Pediatr* 1987; 110: 586-590 [PMID: 3031260 DOI: 10.1016/S0022-3476(87)80558-9]
28. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152 [PMID: 18977996 DOI: 10.1542/peds.2008-1862]

