



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TRABAJO TERMINAL

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A OSTEOPENIA EN PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA EN LOS AÑOS 2021-2022”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA

QUE PRESENTA LA MÉDICO PEDIATRA
ZAIDÉ GARCÍA CARRILLO

M.C. ESP. Y SUB. ESP. HORTENCIA ORTEGA OSEGUERA
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA Y NEONATOLOGÍA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

MTRA. EN S.P. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, ABRIL DEL 2023

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACION DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A OSTEOPENIA EN PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA EN LOS AÑOS 2021-2022”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA QUE SUSTENTA LA MEDICO PEDIATRA:

ZAIDÉ GARCÍA CARRILLO

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, ABRIL DEL 2023

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DRA. EN PSIC. REBECA MARÍA ELENA GUZMAN SALDAÑA
DIRECTORA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

MTRA. EN S.P. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL



POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. ANTONIO VAZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA, CAPACITACION E INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. Y SUB. FELIPE BAÑOS LOPEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. HORTENCIA ORTEGA OSEGUERA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL



SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación





SALUD
HOSPITAL GENERAL
PACHUCA



La NO violencia es la mayor fuerza a disposición de la humanidad

Dependencia:	Secretaría de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área generadora:	Departamento de Investigación
No. de Oficio:	165/2022

Asunto: Autorización de Impresión de Trabajo Terminal

Pachuca, Hgo., a 14 de noviembre del 2022.

M. C. Zaide García Carrillo
Especialidad en Neonatología

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio:

Factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca en los años 2021-2022


El cual cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de Trabajo Terminal**.

Al mismo tiempo, le informo que deberá dejar dos copias del documento impreso y un CD en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.


Dr. Sergio López de Nava y Villasana
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación




Dr. Felipe Baños López-Profesor Titular de la Especialidad de Neonatología
Dra. Hortencia Ortega Oseguera-Especialista en Neonatología y Directora de Trabajo Terminal.

Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070
Tel.: 01 (771) 713 4649
www.hidalgo.gob.mx Carr

Agradecimientos

A Dios y a mis padres, quienes me han regalado la vida enseñándome que aunque tenga sus dificultades siempre hay que luchar y seguir hacia adelante para alcanzar mis metas, por darme la oportunidad de lograr este objetivo. Por su apoyo, amor y respaldo incondicional. A mi hermanas Marianella y Nohemí quienes siempre me apoyan y me inspiran a siempre dar lo mejor de mí. A mi familia gracias.

A mis asesoras Dra. Ortega y Dra. Solano por su disponibilidad para culminar este proyecto.

Al Hospital General Pachuca que se convirtió en mi segunda casa, el lugar donde he crecido profesional y personalmente, a mis mentores Dr. Felipe Baños, Dra. Hortencia Ortega, Dr. Abel Rodriguez y al resto de mis adscritos quienes han sido mis guías, compartiendo con paciencia sus conocimientos y sus enseñanzas de vida, transmitiéndome que hay que ser exigente, perseverante, dedicado, compasivo y empático todo por el bien de los pacientes, por ser un soporte durante estos años MUCHAS GRACIAS, pero sobre todo a los bebés quienes han sido mis más grandes MAESTROS, quienes me han enseñado que aun siendo tan pequeños nada es imposible y quienes sin duda alguna me han mostrado una forma diferente de ver la vida.

INDICE

	Pág.
Indice general	1
Indice de figuras	2
Indice de tablas	4
Abreviaturas	5
Resumen	7
Abstract	8
I.- Marco teórico	9
II.- Justificación	21
III.- Planteamiento del problema	22
IV.- Pregunta de investigación	23
V.- Objetivos	23
V.1.- Objetivo general	23
V.2.- Objetivos específicos	23
VI.- Hipótesis	24
VII.- Metodología	24
VIII.- Contexto de la investigación	24
VIII.1.- Diseño de estudio	24
VIII.2.- Selección de la población	25
VIII.2.1.- Criterios de inclusión	25
VIII.2.2.- Criterios de exclusión	25
VIII.2.3.- Criterios de eliminación	25
IX.- Marco muestral	25
IX.1.- Tamaño de la muestra	25
IX.2.- Muestreo	26
X.- Definición operacional de variables	26
XI.- Instrumento de recolección	31
XII.- Aspectos éticos	35
XIII.- Análisis estadístico	35
XIV.- Resultados	35
XV.- Discusión	49
XVI.- Conclusiones	50
XVII.- Referencias	50
XVIII.- Anexos	56

Indice de figuras

Fig. 1 Sexo de recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante los años 2021 y 2022 en el Hospital General de Pachuca (Fuente: Expediente clínico).....	37
Fig. 2 Recién nacidos con osteopenia por elevación de fosfatasa alcalina (Fuente: Expediente clínico).....	38
Fig. 3 Clasificación de osteopenia en recién nacidos atendidos en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (Fuente: Expediente clínico).....	38
Fig. 4 Método de diagnóstico de recién nacidos con osteopenia (Fuente: Expediente clínico).....	39
Fig. 5 Madres de los recién nacidos que presentaron preeclampsia (Fuente: Expediente clínico).....	39
Fig. 6 Corioamnioitis en madres de los recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	40
Fig. 7 Enterocolitis necrotizante en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	40
Fig. 8 Colestásis en recién nacidos atendidos en UCIN (Fuente: Expediente clínico).....	41
Fig.9 Determinación de fosforo en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	41
Fig. 10 Determinación de calcio en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	42
Fig. 11 Uso de diuréticos en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	42
Fig. 12 Uso de metilxantinas en recién nacidos prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	43
Fig. 13 Uso de corticoesteroides en prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	43
Fig. 14 Número de eventos de sepsis presentes en los recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	44
Fig. 15 Número de días de sedación en recién nacidos prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....	44

Fig. 16 Número de días de nutrición parenteral en recién nacidos prematuros (Fuente: Expediente clínico).....45

Fig. 17 Ayuno prolongado en recién nacidos prematuros (Fuente: Expediente clínico)...45

Fig. 18 peso de recién nacidos prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Fuente: Expediente clínico).....46

Fig. 19. Edad gestacional en recién nacidos prematuros (Fuente: Expediente clínico)....46

Índice de tablas

Tabla 1. Medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas (Fuente: Expediente clínico).....	36
Tabla 2. Prueba de Chi cuadrado y Odds ratio de los factores de riesgo en recién nacidos con osteopenia (Fuente: Expediente clínico).....	47

Abreviaturas

ALP: Fosfatasa alcalina en plasma

BSAP: Fosfatasa alcalina específica del hueso

Ca/Cr: Calcio/creatinina

Ca: Calcio total sérico

CTx: C-telopéptidos de los enlaces de colágena

DEXA: Absorciometría de rayos X de energía dual

Dpd: Deosipiridinolinas totales u libres

EG: Edad gestacional

FA: Fosfatasa alcalina

G/Grs: gramos

IC: Intervalo de confianza

ICTP: Enlaces unidos a C- telepéptidos de colágena tipo I

MBD: Enfermedad ósea metabólica

MBDP: Enfermedad ósea metabólica del prematuro

MBPN: Muy bajo peso al nacer

Mg: Miligramos

Mmol: milimoles

NET: Nutrición enteral total

NP: Nutrición parenteral

NTx: N-telopéptidos de los enlaces de colágena

OC: Osteocalcina

OFF/OP: Osteopenia del prematuro

OMS: Organización mundial de la Salud

OR: Odds ratio

P/ PO₄: Fosforo sérico

PICP: Propéptidos de colágena tipo I carboxil terminal

PINP: Propéptidos de colágena tipo I aminoterminal

RN: Recién nacido

Rx: Rayos X

SDG: Semanas de gestación

TRAP: Fosfatasa acida resístete a tartrato

UCIN: Unidad de Cuidados intensivos neonatales

Vit D: Vitamina D

RESUMEN

Antecedentes: La osteopenia de la prematuridad es un trastorno multifactorial comúnmente observado en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1,500g), se caracteriza por hallazgos bioquímicos y radiológicos relacionados con la desmineralización ósea. Varios factores de riesgo prenatales y posnatales se han asociado a la osteopenia, aunque el principal mecanismo patogénico está representado por la reducción de la transferencia placentaria de calcio y fósforo relacionado con el parto prematuro. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio del 2022. **Material y métodos:** Estudio transversal, analítico y retrolectivo. La población estuvo conformada por pacientes del servicio de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Pachuca. Se analizaron variables neonatales y factores de riesgo. **Resultados:** Se diagnosticaron 5 casos de osteopenia (9.1%) por elevación de fosfatasa alcalina, tres del sexo femenino (60%) y dos del sexo masculino (40%), los factores de riesgo que presentaron fueron: Uso de diuréticos (OR 0.5833 IC95% 0.087-3.871, p=0.573), uso de metilxantinas (OR 1.128 IC95% 0.114-11.154, p= 0.917), uso de corticoesteroides (OR 0.408 IC95%0.062-2.672, p=0.338), eventos de sepsis (OR 5.746 IC95% 0.300-110.036 p=0.116), sedación prolongada (OR 0.2.451 IC95% 0.254-23.600, p=0.425), nutrición parenteral (OR 1.714 IC95% 0.176-16.648 p=0.638), ayuno prolongado (OR 0.567 IC95% 0.024-13.390, p= 0.648), enterocolitis necrotizante (OR 1.536 IC95% 0.149-15.821, p= 0.717), colestásis (OR 2.667 IC95% 0.277-25.636, p= 0.380), ninguno presentó asociación estadísticamente significativa, no se observó corioamnioitis ni preeclamsia. El factor que se asoció con osteopenia fue el peso menor a 1000grs (OR 11 IC95%1.516-79839, p=0.006). **Conclusiones:** El factor de riesgo que se asoció a elevación de fosfatasa alcalina en los recién nacidos prematuros fue el peso menor a 1000grs.

Palabras claves: Osteopenia, prematuros, desmineralización ósea

ABSTRACT

Background: Osteopenia of prematurity is a multifactorial disorder commonly observed in very low birth weight newborns (<1,500g), it is characterized by biochemical and radiological findings related to bone demineralization. Several prenatal and postnatal risk factors have been associated with osteopenia, although the main pathogenic mechanism is represented by reduced placental calcium and phosphate transfer related to preterm delivery. **Objective:** To determine the risk factors associated with osteopenia in preterm infants under 1500 grams in the Neonatal Intensive Care Unit of the Hospital General Pachuca during the period from January 2021 to June 2022. **Material and methods:** Cross-sectional, analytical and retrolective study. The population consisted of patients of the Neonatal Intensive Care Service of the Hospital General de Pachuca. Neonatal variables and risk factors were analyzed. **Results:** Five cases of osteopenia (9.1%) were diagnosed due to alkaline phosphatase elevation, three were female (60%) and two male (40%), the risk factors were: Use of diuretics (OR 0.5833 IC95% 0.087-3.871, p=0.573), use of methylxanthines (OR 1.128 IC95% 0.114-11.154, p= 0.917), use of corticosteroids (OR 0.408 IC95%0.062-2.672, p=0.338), sepsis events (OR 5.746 IC95% 0.300-110.036 p=0.116), prolonged sedation (OR 0.2451 IC95% 0.254-23.600, p=0.425), parenteral nutrition (OR 1.714 IC95% 0.176-16.648 p=0.638), prolonged fasting (OR 0.567 IC95% 0.024-13.390, p= 0.648), necrotizing enterocolitis (OR 1.536 CI95% 0.149-15.821, p= 0.717), cholestatic cholestasis (OR 2.667 CI95% 0.277-25.636, p= 0.380), none presented statistically significant association, no chorioamnionitis or preeclampsia was observed. The factor that was associated with osteopenia was weight less than 1000grs (OR 11 CI95%1.516-79839, p=0.006). **Conclusions:** The risk factor that was associated with elevated alkaline phosphatase in preterm infants was weight less than 1000grs.

Keywords: Osteopenia, preterm infants, bone demineralization.

I. Marco teórico

Se considera a un bebé prematuro, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a todo bebé nacido vivo antes de que se hayan completado las 37 semanas de gestación, sin tener en cuenta el peso al nacer.¹ De acuerdo a la edad gestacional en el momento del parto, clasificamos a los prematuros en: Prematuros tardíos, ≤ 34 semanas de gestación; prematuros moderados, 32-34 semanas de gestación; grandes prematuros, 28-32 semanas de gestación y prematuros extremos, < 28 sdg.²

La clasificación según su peso al nacer, consiste en: Bebés nacidos con peso adecuado al nacer, 2500gr-3500grs; con bajo peso al nacer, 1500g- 2500g; muy bajo peso al nacer, 1000 -1500grs; o extremadamente bajo peso al nacer < 1000 g.³

La OMS advierte que los bebés prematuros que sobreviven se enfrentan en muchos casos a toda una vida de discapacidad significativa, requieren un cuidado especial y presentan un mayor riesgo de problemas graves de salud. En su informe de 2012 la OMS dice textualmente: Una de las prioridades en la atención al niño prematuro es la prevención y cuidado de sus complicaciones.⁴ Entre las patologías características de esta población encontramos la osteopenia. Esta entidad es multifactorial, progresiva y de severidad variable, se caracteriza principalmente por una deficiencia ósea,⁵ aparece en el 30% de los recién nacidos con peso inferior a 1500 g y en el 50% de los pesan menos de 1000g. Existe controversia acerca del Gold Estándar para el diagnóstico temprano de esta enfermedad metabólica ósea, resultando difícil establecer la validez de los marcadores bioquímicos en recién nacidos prematuros.⁶

Osteopenia

La enfermedad metabólica ósea (MBD) del prematuro es una enfermedad caracterizada por una deficiencia en el contenido mineral óseo que puede reconocerse por cambios radiográficos en el hueso y una elevada fosfatasa alcalina sérica. Se debe en gran parte por la falta de transferencia normal de calcio y fósforo de la madre al feto, un proceso que se produce sobre todo en el último trimestre de gestación. Por ello, la MBD es más común entre los bebés nacidos con menos de 30 semanas de gestación y, en particular, con un peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 g).⁷ Ocurre principalmente debido a la

disminución de las reservas minerales en los bebés prematuros ya que el calcio (Ca) y el fósforo (P) son ganados al máximo por el feto durante el último trimestre del embarazo.⁸

El calcio y el fósforo son los mayores constituyentes del hueso, conforma el sistema óseo de un recién nacido de término; aproximadamente 99% del calcio corporal y 80% de fósforo en forma de microcristales de apatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$).⁹ La enfermedad se caracteriza por hipofosfatemia, niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica y características de imagen de desmineralización ósea.¹⁰ En bebés prematuros puede conducir a complicaciones tales como deterioro de la función respiratoria, raquitismo, fracturas patológicas y retraso en el crecimiento.¹¹

La enfermedad ósea metabólica del prematuro resulta de la desmineralización de los huesos del recién nacido prematuro, es de origen multifactorial y se desarrolla luego de las primeras semanas postnatales.¹² La incidencia y la gravedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer.¹³ Existen factores que deben ser vigilados con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento temprano.¹⁴ Entre ellos se encuentran la prematurez, relacionada con la brusca separación de la fuente fetal de minerales de las 24 a 32 semanas de gestación y su gran efecto sobre la mineralización ósea.¹⁵

Homeostasis mineral posnatal

Independientemente de la edad gestacional y a pesar de la continua demanda de minerales, hay una caída inmediata de calcio al nacer, con un nadir alcanzado a las 24-30 h en los bebés prematuros.¹⁶ Los cambios bioquímicos más comunes de MBD incluyen hipofosfatemia e hiperfosfatemia y se asocian con frecuencia con mineralización insuficiente. La hipofosfatemia se manifiesta como el marcador más temprano de metabolismo mineral interrumpido, tan pronto como 7-14 días después del nacimiento.¹⁷ Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden estos productos generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea y pueden determinarse en sangre y orina.¹⁸ Los que provienen de la actividad de los osteoblastos se denominan marcadores de formación y todos ellos se evalúan en sangre. Los provenientes de la actividad de los osteoclastos se denominan marcadores de resorción y

aunque en un principio se determinaban en orina, actualmente es posible evaluarlos también en suero (tabla 1).¹⁹

Tabla 1. Detección y monitorización de la DMO

Marcadores de formación	Marcadores de resorción	
	Suero	Orina
Fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP) e	Enlaces unidos a C-telepéptidos de colágena tipo I (ICTP)	Piridinolinas totales y libres (p y d)
Osteocalcina (OC)	Fosfatasa acida resistente a tartrato (TRAP)	Deosipiridinolinas totales u libres (Dpd)
Propéptidos de colágena tipo I carboxil terminal (PICP)	N-telopéptidos de los enlaces de colágena (NTx)	N-telopéptidos de los enlaces de colágena (NTx)
Propéptidos de colágena tipo I aminoterminal (PINP)		C-telopéptidos de los enlaces de colágena (CTx)

Fuente: Camozzi V.¹⁹

La fosfatasa alcalina (ALP) es la suma de las isoformas óseas, hepáticas e intestinales, y la isoforma ósea contribuye aproximadamente al 90% y representa un marcador de mineralización ósea.²⁰ Niveles de ALP se correlacionen con el grado de hipomineralización. Los cambios raquíuticos se asocian más comúnmente con mayores niveles de ALP (>800 UI / l), pero también se pueden ver en niveles más bajos (<600 UI / l).²¹

La mayoría de estos marcadores son resultado de la destrucción de la proteína colágena tipo-I, que es uno de los componentes principales de la matriz y que alcanza cerca del 90% del contenido orgánico del hueso.²² La fosfatasa acida resistente al tartrato, juega un papel importante en la resorción ósea. Es el único de los marcadores de remodelado que evalúa la actividad directa del osteoclasto, ya que el resto de los marcadores de

resorción son indicadores del grado de destrucción de la matriz ósea, pero su medición es técnicamente difícil por lo que su utilidad en la práctica clínica es limitada.

Diagnóstico

A pesar del avance en la tecnología en el cuidado de los bebés prematuros, la incidencia de la osteopenia sigue existiendo.²³ Se puede ver una disminución en la mineralización ósea a través de una radiografía cuando hay una reducción del 40% en el hueso; sin embargo, hace que el diagnóstico sea un gran desafío.²⁴ La prevención y el diagnóstico temprano son clave para el éxito del tratamiento de los bebés prematuros con osteopenia,²⁵ y debido a que en su mayoría es asintomático, su diagnóstico se basa básicamente en un examen radiológico o bioquímico, sin embargo, los cambios óseos radiológicos son un signo tardío y las anomalías bioquímicas ya son evidentes, por lo general, antes de la aparición de los signos radiológicos. Por lo tanto, la investigación en serie de marcadores bioquímicos séricos podría ser útil para la detección temprana de la deficiencia de minerales óseos.²⁶ En la actualidad, los indicadores de cribado bioquímicos más utilizados para la osteopenia en la práctica clínica son la FA sérica y el fosfato.²⁷

En general el examen físico no es útil en el diagnóstico, a menos que se trate de una enfermedad en estado avanzado. En el RN podemos observar: dolor a la manipulación por una fractura patológica, crecimiento lineal disminuido con crecimiento cefálico mantenido y tetania por hipocalcemia. Para establecer un diagnóstico más precoz, debemos utilizar el laboratorio de apoyo con parámetros: Bioquímicos: a) Fosfatasa alcalina (FA): se realizan a todos los RN < 32 semanas; son índice de actividad osteoclástica, por lo tanto, son utilizadas ampliamente como indicador, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, valores de: FA: 500 - 750 UI: se relaciona con osteopenia leve. FA: 750 - 1000 UI: con severa osteopenia. Suelen cursar además con hipofosfatemia. Valores normales: 4.5 a 9 mg. Hipofosfatemia neonatal: < 3.5 mg, e hipocalcemia Valores normales: 8.5 A 10 mg (1.2 a 1.3 mmol calcio iónico).²⁸

La concentración sérica de P se correlaciona con la enfermedad, es muy específica pero no es lo suficientemente sensible como para identificar a los bebés con osteopenia. La fosfatasa alcalina sérica es un marcador de recambio óseo. El diagnóstico en el

prematureo suele sugerirse por la presencia de niveles bajos de P en suero en asociación con niveles elevados de FA en suero.²⁹

Factores de riesgo

La evidencia de la investigación demostró que, además de la prematuridad y el peso al nacer, se detectaron otros factores de riesgo que podrían aumentar el riesgo de osteopenia,³⁰ la insuficiencia placentaria, como ocurre en la preeclampsia y la corioamnioitis, alteran la transferencia de minerales en el útero.³¹ La suplementación inadecuada de calcio y fósforo, suplementación tardía de vitamina D, el logro tardío de la nutrición enteral total y el uso prolongado de nutrición parenteral han sido identificados como factores de riesgo para osteopenia.³² La enterocolitis necrotizante, la sepsis, la colestásis, la falta de movilización y el uso de fármacos específicos como la furosemida, metilxantina y corticoesteroides, también contribuyen a la incidencia de osteopenia.³² La evaluación analítica de los parámetros bioquímicos relacionados con los huesos se basa en gran medida en la presencia de factores de riesgo, pero existe una variación significativa en las prácticas de detección entre las instituciones.³³ Además, si bien los recientes avances significativos en el manejo de los lactantes con muy bajo peso al nacer (MBPN) (p. ej., nutrición parenteral agresiva temprana, leche materna de donante, fortificadores de la leche humana) pueden haber influido en la imagen de osteopenia y en el aumento de las tasas de supervivencia, existen datos limitados sobre los factores de riesgo de osteopenia que podría ayudar a los médicos a guiar el manejo.³⁴

Prevención

La osteopenia se asocia no solo con raquitismo y fracturas, sino también con una masa ósea máxima más baja, crecimiento postnatal deficiente y resultados respiratorios más deficientes,³⁵ que a su vez se han relacionado con un desarrollo más deficiente más adelante en la vida y la susceptibilidad a otras enfermedades crónicas,³⁶ la osteopenia implica más que una mineralización ósea subóptima en bebés prematuros, y su prevención se encuentra entre las principales prioridades en la atención neonatal moderna. El enfoque básico para la prevención de osteopenia implica mejorar la ingesta de calcio y fósforo desde el primer día de vida, limitar el uso de medicamentos que aumentan la reabsorción ósea o pérdida de calcio, promover la alimentación enteral y la

identificación temprana de bebés en riesgo. Se recomienda el cribado bioquímico de rutina en lactantes de muy bajo peso al nacer para individualizar el tratamiento posterior.³⁷

La incidencia exacta de osteopenia, sigue siendo desconocida.³⁸ Es difícil calcular el número de recién nacidos que la padecen, debido a las diferencias en la terminología e incluso en criterios diagnósticos, en 1987 en los recién nacidos menores de 1000 gramos se consideraba de hasta el 50%; estadísticas del 2009 reportan una disminución al 15%,³⁹ y actualmente se calcula que entre el 30 y el 42% de los niños prematuros a nivel mundial padecen osteopenia,⁴⁰ la incidencia y la gravedad de esta enfermedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer.⁴¹ En el hospital General de Pachuca de acuerdo a los registros de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se atendieron a 60 recién nacidos con prematuridad y peso menor a 1500g durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022.

Angelika, D., y colaboradores determinaron los factores neonatales y maternos que se asocian a la incidencia de osteopenia. El peso al nacer varió de 800 a 1495 g (1219 ± 225 g), de los cuales 5 recién nacidos (17%) fueron <1000 g. La edad gestacional varió de 27 a 32 semanas, con una media de $29 \pm 1,5$ semanas. Se observaron signos de osteopenia en 13 (43 %) lactantes, de los cuales 2 (15 %) lactantes con osteopenia tenían un peso al nacer <1000 g. Hubo una diferencia significativa en la duración de la nutrición parenteral ($p= 0.018$), el inicio de la suplementación con vitamina D ($p = 0.019$) y el nivel de ALP ($p = 0.012$) de los lactantes entre el grupo osteopenia y el grupo sin osteopenia. Las variables asociadas a la incidencia de osteopenia fueron duración de la nutrición parenteral > 15 días (OR = 5.4; IC 95% 1.120-26.044; $p = 0.036$), nivel de ALP > 500 U/L (OR = 2.889; IC 95% 1.703-4.900; $p = 0.014$) y PROM (OR = 5.4; IC 95% 1.039-28.533; $p = 0.045$). La falta de ingesta de fosfatos, la nutrición parenteral prolongada, el nivel de ALP > 500 U/L, el inicio de la suplementación con vitamina D y la ruptura prematura de membranas se asocian con la incidencia de osteopenia.⁴²

Saleem y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de prematuros con edad gestacional ≤ 31 semanas y peso al nacer < 1.000 g. La enfermedad ósea metabólica (MBD) estaba ausente (fosfatasa alcalina(ALP) ≤ 500 UI/L), leve (ALP >500 UI/L, P ≥ 4.5 mg/dL) y grave (ALP >500 UI/L, P <4.5 mg/dL); El MBD se dividió en MBD temprano (≤ 4

semanas después del nacimiento) y MBD tardío (>4 semanas después del nacimiento) según el momento de inicio. Reportaron una mediana de edad gestacional de 28.1 (26.5-29.7) semanas y una mediana de peso al nacer de 875 (818-950) g. Se diagnosticaron 73 casos de MBD, y la prevalencia total fue del 51.4% (MBD leve, 10.6% y MBD grave, 40.8%). El sexo masculino, la lactancia materna y la sepsis aumentarían el riesgo de MBD grave. Sesenta y dos por ciento (45/73) de los bebés fueron diagnosticados con MBD temprano, que se diagnostica antes que MBD tardío [24 (21–26) vs. 39 (36–41), $t = -7.161$; $p < 0.001$]. Sexo masculino [odds ratio (OR), 2.86; Intervalo de confianza (IC) del 95 %, 1.07–7.64; $p = 0.036$], niveles iniciales de ALP altos (OR, 1.02; IC 95 %, 1.01–1.03; $p < 0.001$) y la lactancia (OR, 5.97; IC 95 %, 1.01–25,12; $p = 0.049$) son factores de riesgo independientes para el desarrollo de MBD temprano. El sexo masculino, los niveles iniciales altos de ALP y la lactancia materna están estrechamente relacionados con el aumento del riesgo de MBD temprano. La detección en serie de ALP y P en suero ayuda a la detección temprana de MBD; se recomienda iniciar el cribado bioquímico de los lactantes con bajo peso al nacer a las 2 semanas del nacimiento y controlar semanalmente sus marcadores bioquímicos.⁴³

Abb El y colaboradores reportaron en su estudio una prevalencia de enfermedad ósea metabólica (MBDP), según el estudio bioquímico y la evidencia radiológica, de 12.5 y 9.4%, respectivamente. Los factores de riesgo importantes incluyeron la prematuridad, la duración prolongada de la nutrición de los padres, la alimentación enteral completa tardía, el aumento de la paridad materna y el uso prolongado de teofilina y furosemida. El uso de teofilina, P sérica baja y la relación calcio/creatinina (Ca/Cr) urinaria alta fueron predictores significativos de evidencia radiológica de la enfermedad. La detección rutinaria de MBDP por medios bioquímicos y radiológicos para todos los bebés prematuros de menos de 32 semanas de EG es crucial para minimizar los factores de riesgo y las complicaciones óseas y optimizar la suplementación mineral y la alimentación enteral.⁴⁴

Para cumplir con sus requisitos de mineralización ósea, se recomienda que los bebés prematuros reciban apoyo nutricional que contenga calcio y fosfato. Sin embargo, no hay

datos claros sobre la incidencia de osteopenia del prematuro (OFP) en recién nacidos prematuros sin suplementos de fosfato. Angelika D y colaboradores refieren que, de los 30 bebés, que incluyeron en su investigación, 13 (43%) fueron diagnosticados con OFP. La duración de la NP fue significativamente mayor en el grupo OFP que en el grupo sin OFP (16 frente a 12 días; $p < 0.05$). La provisión de NP durante >15 días aumentó significativamente el riesgo de OFP (odds ratio, 5.40; intervalo de confianza del 95 %, 1.12–26.04; $p = 0.035$). Concluyeron que una alta incidencia de OFP en recién nacidos prematuros sin suplementos de fosfato. Se encontró asociación entre la duración de la NP y la incidencia de OFP. Se necesita más investigación para prevenir el desarrollo de osteopenia en los recién nacidos prematuros.⁴⁵

La fosfatasa alcalina es quizás el marcador bioquímico más importante utilizado en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea metabólica u osteopenia del prematuro (OP). El objetivo de este estudio fue investigar los percentiles de los niveles de fosfatasa alcalina (ALP) en bebés prematuros en comparación con la edad gestacional y determinar los valores de corte para el diagnóstico de osteopenia. El peso medio al nacer de los lactantes incluidos en el estudio fue de $995 \text{ g} \pm 254$ (450-1500 g) y la semana gestacional media se calculó como $27 \pm 1,7$ (24-29.6 semanas). El nivel medio de fosfatasa alcalina fue de $510 \pm 225 \text{ U/L}$ [mediana: 458 UI/L (159-1554)]. En los niveles séricos de ALP; 160.8 IU/L valor 5. percentil, 203 IU/L 10. percentil, 290 U/L 25. percentil 421 IU/L 50. percentil, 583 U/L 75. percentil, 819 U/L formado percentil 90 y 969 U /L formó el percentil 95. También se calcularon percentiles separados para cada intervalo de semana gestacional. Aunque los recién nacidos incluidos en el estudio fueron prematuros hospitalizados.⁴⁶

El presente estudio tuvo como objetivo analizar los factores de riesgo para la enfermedad ósea metabólica (MBD) de la prematuridad. La edad gestacional media y el peso al nacer del grupo de casos fueron significativamente más bajos ($p < 0.05$) que los del grupo de control. En comparación con el grupo de control, el grupo de casos tuvo proporciones significativamente más altas de bebés pequeños para la edad gestacional, uso de corticosteroides maternos prenatales, uso de sedantes, uso de ventiladores, uso de

aminofilina, uso de diuréticos, deterioro de la función hepática, vitamina D (VitD) suplementación a más de 14 días de edad, logro de nutrición enteral total (NET) más allá de los 28 días de edad e intolerancia alimentaria. El análisis de regresión logística mostró que el nacimiento a <30 semanas de gestación, la suplementación con VitD a >14 días de edad y el logro de NET más allá de los 28 días de edad fueron factores de riesgo independientes para MBD ($p < 0.05$).⁴⁷

El objetivo de este estudio fue investigar los percentiles de los niveles de fosfatasa alcalina (ALP) en bebés prematuros en comparación con la edad gestacional y determinar los valores de corte para el diagnóstico de osteopenia. El peso medio al nacer de los lactantes incluidos en el estudio fue de $995 \text{ g} \pm 254$ (450-1500 g) y la semana gestacional media se calculó como $27 \pm 1,7$ (24-29.6 semanas). El nivel medio de fosfatasa alcalina fue de $510 \pm 225 \text{ U/L}$ [mediana: 458 UI/L (159-1554)]. En los niveles séricos de ALP; 160.8 IU/L valor 5. percentil, 203 IU/L 10. percentil, 290 U/L 25. percentil 421 IU/L 50. percentil, 583 U/L 75. percentil, 819 U/L formado percentil 90 y 969 U /L formó el percentil 95. También se calcularon percentiles separados para cada intervalo de semana gestacional. Conclusión: Si bien los recién nacidos incluidos en el estudio fueron prematuros hospitalizados, este es el estudio de rango de referencia con mayor número de pacientes en nuestro país. Aunque los datos son retrospectivos, estos percentiles pueden ser útiles en la evaluación y el diagnóstico de osteopenia en bebés prematuros.⁴⁸

A pesar de la importancia del reconocimiento temprano de la enfermedad ósea metabólica (MBD) de la prematuridad, todavía existe una variabilidad significativa en las prácticas de detección entre las instituciones. Se realizó un estudio observacional de bebés nacidos a ≤ 32 semanas de gestación con un peso al nacer de $\leq 1500 \text{ g}$ ($n = 218$) para identificar factores clínicos asociados con indicadores bioquímicos de MBD. El estado mineral óseo se evaluó midiendo los niveles de fosfatasa alcalina y fosfato entre las semanas 3 y 5 de vida. Se realizaron dos comparaciones después de clasificar a los bebés como MBD (casos) o sin MBD (controles), y como de alto o bajo riesgo de MBD, según lo determinado en base a los resultados de la detección de MBD. En total, 27 lactantes (12.3%) fueron clasificados como casos y 96 (44%) como de alto riesgo. En

comparación con los controles, Los bebés MBD tenían una edad gestacional y un peso al nacer significativamente más bajos, y una mayor duración de la nutrición parenteral y la estancia hospitalaria. Los resultados respiratorios fueron significativamente peores en los lactantes de alto riesgo frente a los de bajo riesgo. La regresión logística multivariante mostró que el peso al nacer era el único factor de riesgo independiente para MBD (odds ratio [OR]/100 g, 0,811; intervalo de confianza [IC95%], 0.656–0.992; $p = 0.045$) y que el peso al nacer (OR/100 g, 0.853; IC95%, 0.731–0.991; $p = 0.039$) y la transfusión de glóbulos rojos (OR, 2.661; IC95%, 1.308–5.467; $p = 0.007$) fueron independientes factores de riesgo para alto riesgo de MBD. Nuestros hallazgos proporcionan evidencia de factores de riesgo para MBD que podrían ayudar a los médicos a individualizar el manejo perinatal. La asociación de la transfusión de glóbulos rojos con MBD es un hallazgo novedoso que puede estar relacionado con la sobrecarga de hierro y que merece más estudio.⁴⁹

Se realizó un estudio para analizar los factores de riesgo y las características clínicas de la osteopenia en bebés prematuros en comparación con bebés de edad gestacional y peso al nacer similares sin osteopenia. Las fracturas óseas y la dependencia del ventilador invasivo fueron las características clínicas más comunes de MBDP. La duración de los días de ventilación invasiva y de ventilación mecánica total, la enterocolitis necrosante, el uso de corticosteroides, el uso de fármacos anticonvulsivos, la duración del uso de dexametasona y cafeína, la nutrición parenteral total y la duración de la hospitalización fueron significativamente mayores en los recién nacidos con MBDP ($p < 0,05$). Los recién nacidos amamantados y los que recibieron fortificador de leche humana tuvieron una incidencia más baja de MBDP que los prematuros con fórmula o alimentación mixta ($p < 0.05$). El uso de fármacos anticonvulsivos (odds ratio: 2.935; intervalo de confianza del 95 %, 265–6.810) se identificó como un factor de riesgo para MBDP en el análisis de regresión múltiple. Los resultados mostraron que el uso de fármacos anticonvulsivos es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de MBDP. Si no se requiere el uso a largo plazo, los medicamentos anticonvulsivos deben suspenderse lo antes posible. Se requieren más estudios que involucren a pacientes con MBDP para determinar los factores de riesgo y las características clínicas.⁵⁰

Para Identificar la prevalencia de raquitismo en prematuros y nacidos a término, y estudiar los factores de riesgo asociados a esta enfermedad en prematuros como edad, sexo, residencia, tipo de alimentación y cambios en algunas pruebas bioquímicas. Se incluyeron un total de 200 casos con diferentes edades de un mes a dos años, 100 casos de ellos eran bebés prematuros y 100 eran bebés a término. Los pacientes con diagnóstico radiológico de raquitismo en bebés prematuros fueron estudiados por antecedentes (sexo, edad, tipo de alimentación, residencia y características clínicas) e investigados serológicamente (calcio sérico, fósforo, fosfatasa alcalina y vitamina D). Alrededor del 35% de los bebés prematuros fueron diagnosticados como raquitismo de la prematuridad y el 9% fueron raquitismo en bebés a término, entre los factores de riesgo, la alimentación con leche materna fue un factor de riesgo significativo, mientras que la variación de residencia y género no fue un factor de riesgo significativo, la edad más común reportada con raquitismo fue entre 2 y 12 meses, fosfatasa alcalina elevada en el 91% de los casos diagnosticados como raquitismo. La lactancia materna es un factor de riesgo importante de la enfermedad, la actividad de la fosfatasa alcalina y las características radiológicas son importantes para la detección.⁵¹

Un estudio de casos y controles incluyó a 20 bebés prematuros nacidos con menos de 37 semanas del último período menstrual y 20 bebés a término nacidos con más de 37 semanas como grupo de término completo. Ambos grupos se presentan al Departamento de Neonatología, Universidad Al-Azhar, Assuit, Egipto. Se realizaron antecedentes completos, examen clínico completo e investigaciones: hemograma completo, fosfatasa alcalina sérica (ALP), calcio total sérico (Ca), fósforo sérico (P) y radiografía de muñeca. No hubo diferencias significativas entre los recién nacidos prematuros y los nacidos a término en el calcio sérico y la ALP sérica al nacer ($P > 0.05$ para cada uno), mientras que hubo una diferencia significativa entre los recién nacidos prematuros y a término según el fósforo sérico, ya que el fósforo sérico medio en el grupo de prematuros (1.06 ± 0.21) fue menor que el fósforo sérico medio en el grupo de término (2.16 ± 0.19) ($P < 0.05$ para cada uno) al nacer. Hubo una diferencia significativa entre los resultados de la investigación en el grupo de prematuros a los 2 meses y a los 4 meses según el fósforo sérico, la ALP sérica, ya que estas investigaciones aumentan después de 4 meses en el

grupo de prematuros. No hubo diferencia significativa según el calcio sérico a los 2 y 4 meses ($P > 0.05$). Además, los casos de raquitismo aumentan a partir de los 4 meses en el grupo de prematuros ($P < 0.05$ para cada uno). Hubo una diferencia significativa entre la edad de 2 y 4 meses con respecto a los cambios óseos en pacientes con raquitismo, ya que los casos de ensanchamiento, ahuecamiento y deshilachado aumentan después de 4 meses en el grupo de prematuros ($P < 0.05$). La enfermedad ósea metabólica en los recién nacidos prematuros se ve afectada por la edad gestacional y el peso al nacer. A medida que aumenta el peso al nacer y/o la edad gestacional, disminuye la prevalencia de la enfermedad ósea metabólica y viceversa. La evaluación de la ALP sérica y el fósforo sérico han ayudado a identificar y esperar bebés prematuros con alto riesgo de enfermedad ósea metabólica.⁵²

II. Justificación

Los avances en el cuidado intensivo neonatal han permitido que los niños que nacen prematuramente y con muy bajo peso tengan mayores probabilidades de supervivencia. Se ha conseguido reducir la mortalidad, pero al ser mayor el número de supervivientes, la morbilidad asociada a la prematuridad ha aumentado. Los estudios revisados plantean una evidente relación entre los factores de riesgo perinatales y el futuro desarrollo de discapacidades. La osteopenia es una de las patologías características en esta población con una entidad de patogenia aún no bien definida, que se caracteriza principalmente por una deficiencia en la disponibilidad mineral del hueso, por lo general se presenta con crecimiento deficiente, mayor dependencia del ventilador y fracturas. Las secuelas clínicas, como la baja estatura, pueden extenderse hasta la edad adulta temprana. No existe un consenso universal entre los médicos de la unidad de cuidados intensivos neonatales sobre la detección, el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad. La enfermedad a menudo se diagnostica tardíamente mediante radiografías o de manera incidental en esta población altamente frágil. La literatura no sugiere pruebas de detección mediante escaneos DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual) o ultrasonido, por su costo alto y la radiación a la que estarían expuestos, los marcadores séricos como fosfatasa alcalina, podrían identificar antes a los bebés en riesgo. El uso de exámenes basados en protocolos puede ayudar en el diagnóstico temprano

En el hospital General Pachuca se brinda atención a población de bajos recursos, es centro de referencia a nivel estatal e interestatal con alta demanda de atención de pacientes embarazadas con nulo o pobre control prenatal lo que eleva los nacimientos prematuros y en consecuencia el aumento en gastos de estancia hospitalaria, por lo que se requiere determinar los factores de riesgo, así como establecer un escrutinio bioquímico de bajo costo y fácil acceso con la finalidad de realizar un diagnóstico y tratamiento temprano.

III.- Planteamiento del problema

De acuerdo con el reporte de nacimientos prematuros de la Organización Mundial de la Salud, la prematuridad es la condición neonatal que se produce con más frecuencia, se ha reportado un incremento significativo de sobrevivencia de infantes pretermino y con ellos las condiciones emergentes como la osteopenia del prematuro que puede presentarse hasta en el 30% de los recién nacidos con peso inferior a 1500 g y en el 50% de los pesan menos de 1000g esta entidad es multifactorial, progresiva y de severidad variable, se caracteriza principalmente por una deficiencia ósea

Los bebés prematuros son conocidos porque tienen un mayor riesgo de desarrollar disminución de la mineralización ósea, en el recién nacido prematuro se ha demostrado que el contenido mineral en el tejido óseo es un 25-70% menor que en el recién nacido a término, con una destrucción ósea mayor, en comparación con la formación de este. Además, en el neonato se absorbe el 50-60% de Ca y el 80-90% del P ingerido. La finalización precoz del embarazo provoca una interrupción brusca en el aporte de nutrientes de la madre al feto, lo que provoca que la entrada de proteínas y minerales, imprescindibles para la formación de la matriz ósea y el hueso, se vea interrumpida. La incidencia y la gravedad de esta enfermedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer. Por lo que se debe sospechar en todo prematuro menor de 1,500 gramos a partir de la 3ra semana de edad. Aunque la osteopenia del prematuro es a menudo asintomática es cierto que una inadecuada mineralización ósea, podría aumentar el riesgo de fractura en la niñez y retardo del desarrollo ponderal. Así, la identificación de los factores de riesgo es esencial para el monitoreo de la osteopenia, El enfoque de esta enfermedad debe centrarse en prevenir, haciendo un diagnóstico temprano y suplementar a los recién nacidos que están en riesgo con minerales y vitamina D en cantidades adecuadas. El problema consiste en que la osteopenia del prematuro es una enfermedad que a pesar que ha estado teniendo un aumento en su incidencia en los últimos años, no está siendo diagnosticada oportunamente y mucho menos tratada de forma adecuada, a pesar de las consecuencias que tiene en el desarrollo normal de bebés que la padecen.

IV.- Pregunta de investigación

¿Qué factores de riesgo se asocian a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022?

V Objetivos

V.1. Objetivo general:

Determinar los factores de riesgo que se asocian a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022

V.2. Objetivos específicos

- 1) Determinar las características sociodemográficas y clínicas de los prematuros menores de 1500grs en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022
- 2) Identificar los factores de riesgo en recién nacidos prematuros menores de 1500grs con osteopenia atendidos en el UCIN del Hospital General de Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022
- 3) Diagnosticar osteopenia en base a los parámetros bioquímicos (fosfatasa alcalina, calcio y fósforo) en los recién nacidos prematuros menores de 1500grs atendidos en la UCIN del Hospital General de Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022
- 4) Determinar si existe asociación de cada uno de los factores de riesgo y la elevación de fosfatasa alcalina en recién nacidos prematuros menores de 1500 grs. atendidos en el UCIN del Hospital General de Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022

VI.- Hipótesis

Hi:

- El bajo peso al nacer y la prematuridad son factores de riesgo que se asocian con el aumento de la fosfatasa alcalina y disminución del calcio y fosforo en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022

Ho:

- El bajo peso al nacer y la prematuridad son factores de riesgo que no se asocian con el aumento de la fosfatasa alcalina y disminución del calcio y fosforo en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022

VII.- Metodología

VII.1 Ubicación espacio-temporal

VII.1.1 Lugar

La investigación se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General de Pachuca.

VII.1.2 Tiempo

El protocolo se llevó a cabo durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022

VII.1.3 Persona

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en UCIN del Hospital General de Pachuca de los recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 grs.

VIII. Contexto de la investigación

VIII.1 Diseño de estudio

Se realizó un estudio epidemiológico transversal, analítico y retrolectivo.

VIII.2 Selección de la población de estudio

VIII.2.1 Criterios de inclusión

- 1) Expedientes de recién nacidos de ambos sexos
- 2) Expedientes de recién nacidos pretermino < 1500 grs ingresados a la UCIN o menores de 37 SDG.
- 3) Expedientes de pacientes con o sin ventilación mecánica
- 4) Expediente de recién nacidos en ayuno, con apoyo de nutrición parenteral total, alimentados con leche materna o formula especial para prematuros.
- 5) Expedientes de pacientes con presencia de episodios de sepsis recurrentes
- 6) Expediente de pacientes con determinación de fosfatasa alcalina, fosforo y calcio (determinación que se realiza de forma rutinaria a los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer)
- 7) Expedientes de recién nacidos que cuenten con Rx para diagnóstico tardío de osteopenia

VIII.2.2 Criterios de exclusión

- 1) Expedientes de recién nacidos pretermino con malformaciones congénitas mayores de tubo digestivo o cardiopatías complejas
- 2) Expedientes de recién nacidos con diagnósticos de hipo o hipertiroidismo congénito.
- 3) Expedientes de recién nacidos con enfermedades metabólicas congénitas (ortogénesis imperfecta o errores innatos de cualquier tipo).

VIII.2.3 Criterios de eliminación

- 1) Pacientes con datos incompletos en el expediente clínico.

IX Marco muestral

IX.1 Tamaño de la muestra

La muestra quedo constituida por todos los pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Pachuca durante el periodo de enero 2021 a junio de 2022 con diagnóstico de prematuridad y peso menor a 1500 grs a los cuales de forma

rutinaria se determinó fosfatasa alcalina, fosforo y calcio (de acuerdo a los registros internos del servicio la muestra fue de 60 expedientes clínicos).

IX.2 Muestreo

El muestreo incluyó a todos los recién nacidos con diagnóstico de prematuros, son peso menor de 1500 grs, registrados en la UCIN durante el periodo de enero 2021 a junio del 2022.

X. Definición operacional de variables

Variable Independiente: Factores de riesgo

Variable dependiente: Osteopenia del prematuro

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
Variables independientes				
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los seres vivos en base a sus caracteres genotípicos y fenotípicos.	Se definirá como masculino al espécimen que posee los órganos adecuados para posibilitar la fecundación y femenino al ser vivo que tiene órganos para ser fecundado	Cualitativa nominal 1.- Masculino 2.- femenino	Expediente clínico
Edad gestacional	Periodo de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento	Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo de la menstruación hasta el nacimiento	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Días de vida	Tiempo de vida extrauterina	Días desde al nacimiento hasta el momento del diagnóstico de osteopenia	Cuantitativa continua	Expediente clínico

Peso al nacer	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad	El peso se mide en gramos	cuantitativa continua	Expediente clínico
Preeclampsia	Complicación del embarazo potencialmente severa caracterizada por una presión arterial elevada.	Se determinara por hipertensión arterial, edema y presencia de proteínas en la orina	cualitativa nominal	Expediente clínico
Corioamnioitis	Inflamación o infección de la placenta, corión y el amnios (membranas fetales) puede ser definida clínica o histológicamente	Se determinar por la presencia de gérmenes patógenos en líquido amniótico, que producirá complicaciones en la madre y/o el feto	cualitativa nominal	Expediente clínico
Nutrición parenteral	Método de alimentación que rodea el tracto gastrointestinal. Se suministra a través de una vena, una fórmula especial que proporciona la mayoría de los nutrientes que el cuerpo necesita.	Se considerar como factor de riesgo cuando el manejo sea ≥ 14 días	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Enterocolitis necrosante	Es la muerte del tejido intestinal. Y ocurre con mayor frecuencia en bebés prematuros o enfermos.	El diagnóstico incluirá: Los signos y síntomas son intolerancia alimentaria, letargo, inestabilidad térmica, íleo, distensión, vómitos biliosos, hematoquecia, sustancias reductoras en	Cualitativa nominal	Expediente clínico

		materia fecal, apnea y, a veces, signos de sepsis. El diagnóstico es clínico y se confirma mediante estudios por imagen.		
Sepsis	La sepsis o septicemia es una afección médica grave, causada por una respuesta inmunitaria fulminante a una infección.	Se considerará como factor de riesgo cuando se presenten 3 o más episodios de sepsis	Cualitativa nominal	Expediente clínico
Sedación prolongada	Periodos de sedación que puede ser mayor a una semana	Se considera como factor de riesgo cuando sea igual o mayor a 7 días	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Ayuno prolongado	Situación en la que durante varios días no se ingieren alimentos	Se consideraran los días sin suministro de alimentos	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Colestásis	Afección en la que el flujo de bilis del hígado se hace más lento o se detiene por completo.	Las manifestaciones clínicas; color amarillento de piel y ojos (ictericia), el picor (prurito) cutáneo, la coloración oscura de la orina (coluria) y clara de las heces	Cualitativa nominal	Expediente clínico
Manejo con diuréticos	Tratamiento con sustancia que al ser ingerida provoca una eliminación de agua y electrolitos del organismo, a	Se considerará como factor de riesgo cuando el manejo sea ≥ 14 días	Cuantitativa continua	Expediente clínico

	través de la orina únicamente			
Manejo con metilxantinas	Tratamiento a base estimulantes del SNC, incrementan la actividad motora, el rendimiento intelectual y disminuyen la fatiga y el sueño.	Se considerará como factor de riesgo cuando el manejo sea ≥ 14 días	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Manejo con corticoesteroides	Manejo con una variedad de hormonas del grupo de los esteroides y sus derivados	Se considerará como factor de riesgo con manejo ≥ 5 días	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Método diagnóstico	El diagnóstico médico se establece a partir de síntomas, signos y los hallazgos de exploraciones complementarias	Procedimiento mediante el cual se identifica una enfermedad	Cualitativa nominal 1. Clínico 2. bioquímico 3. radiológico	Expediente clínico
Variable dependiente				
Osteopenia	Se caracteriza por hallazgos bioquímicos y radiológicos relacionados con la desmineralización ósea	Se clasificará en base a los valores de: FA <500 UI: Sin osteopenia FA: $500 - 750$ UI: se relaciona con osteopenia leve. FA: $750 - 1000$ UI: con osteopenia severa	Cualitativa categórica 1.- sin osteopenia 2. osteopenia leve 2. osteopenia severa	Expediente clínico
Fosfatasa alcalina	Es una proteína que se encuentra en todos los tejidos	FA: $500 - 750$ UI: se relacionan con osteopenia leve. o	Cuantitativa continua	Expediente clínico

	corporales, los tejidos con cantidades más altas son el hígado, vías biliares y huesos	FA: 750 - 1000 UI: correlacionadas con severa osteopenia.		
Calcio	Cantidad de calcio en la sangre	Valores normales: 8,5 A 10 mg	Cuantitativa a continua	Expediente clínico
Fosforo	Cantidad fósforo en sangre	. Valores normales: 4,5 a 9 mg. Hipofosfatemia neonatal: < 3,5 mg	Cuantitativa a continua	Expediente clínico
Rayos X (diagnóstico tardío de osteopenia)	Se define una densidad ósea anormal pero no tan baja que se pueda definir como osteoporosis	Se considera cuando se presente disminución del 40% de la mineralización ósea	Cualitativa dicotómica 1.. si 2. no	Expediente clínico

XI. Instrumento de recolección



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza e
Investigación
Jefatura de Investigación**



Factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca en los años 2021-2022

FICHA DE IDENTIFICACION	
Nombre/N. Expediente	
Sexo	
Peso al nacer (gramos)	
Edad gestacional (semanas)	
Días de vida	
Diagnóstico de osteopenia	1. Sin osteopenia 2. Osteopenia leve 3. Osteopenia severa

CRITERIO DIAGNOSTICO	RESULTADO DE LABORATORIO
Fosfatasa alcalina	
Fosforo	
Calcio	

Criterios diagnósticos de Rx para osteopenia (< 40% de mineralización ósea)	1. Si 2. No
--	----------------

FACTORES DE RIESGO	
Diuréticos (días)	
Metilxantinas (días)	
Corticoesteroides (días)	
Sepsis	No. de episodios
Sedación prolongada (días)	
Nutrición parenteral total (días)	
Ayuno prolongado (días)	
Preeclampsia	1. si 2. no
Corioamnioitis	1. si 2. no
Enterocolitis necrotisante	1. si 2. no
Coléctasis	1. si 2. no



**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza e
Investigación
Jefatura de Investigación**



Factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca en los años 2021-2022

Consentimiento Informado

Yo _____
_____ declaro

que he sido informado e invitado a participar en una investigación denominada “Factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca en los años 2021- 2022”, éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo y financiamiento de Servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca. Entiendo que este estudio busca conocer los factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos y sé que mi participación se llevará a cabo en autorizar la utilización de los datos contenidos en el expediente clínico generado durante la hospitalización del recién nacido hospitalizado en la UCIN. Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados. Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio, sí que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo. Asimismo, sé que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación,

sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí. Sí. Acepto voluntariamente participar en este estudio y he recibido una copia del presente documento.

Firma participante:

Fecha:

Firma del Investigador:

Si tiene alguna pregunta durante cualquier etapa del estudio puede comunicarse con Dra. Zaidé García Carrillo tel: 771 1340481, Comité de Ética en investigación y Comité de Investigación del Hospital General de Pachuca:comiteinvestigacion.hgp@gmail.com, investigacion.hgp@gmail.com

XII. Aspectos éticos

Esta investigación cumple las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su Título Segundo relacionado a aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en sus Artículos 13 al 27, para salvaguardar su integridad y respetando sus derechos. De acuerdo a su Artículo 17 se considera un riesgo tipo I investigación sin Riesgo. Manifestando que esta investigación, no presenta ningún riesgo que ponga en peligro la integridad de los participantes, garantizando la confidencialidad de su identidad y de la información obtenida.

Se realizó consentimiento informado apegado a los artículos 20, 21 y 22 de Ley General de Salud en materia de Investigación (Anexo 2)

XIII. Análisis estadístico de la información

Los datos fueron recolectados de forma manual, luego fueron codificados y se creó una base de datos en la plataforma del paquete software estadístico SPSS v 20.0. Se procesaron el comando análisis y subcomando frecuencias, obteniendo tablas de frecuencias absolutas y relativas porcentuales, y tablas cruzadas, complementadas por diagramas de barras y las pruebas que se utilizaron fue la prueba de Chi cuadrada y Odds ratio.

XIV. Resultados

Se realizó revisión de 60 expediente clínicos de recién nacidos hospitalizados en la Unidad de terapia intensivos neonatales, se eliminaron 5 expedientes por no contar con los datos completos necesarios para el llenado del formulario de recolección de datos. Por lo tanto, se incluyeron a 55 expedientes clínicos, se observó que la media del peso al nacer fue de 1271.910 grs, un peso mínimo de 745 y un máximo de 1500, la edad gestacional al nacimiento en promedio fue de 30.98 SDG, una edad mínima de 26 y una máxima de 35 SDG, una media de 25.27 días de vida extrauterina, un valor mínimo de 19 y un máximo de 32 días, la fosfatasa alcalina promedio fue de 327.872 un valor mínimo de 0.90 y un máximo de 1503 mgrs/dL, el calcio promedio fue de 9.736, valor mínimo de 6.20 y un máximo de 15.0, el promedio en días del uso de diuréticos fue de

8.78 días, valor mínimo de 0 y máximo de 29 días, la metilxantinas fue de 8.24 días en promedio, valor mínimo de 0 y un máximo de 29 días, los corticoesteroides en promedio se usaron durante 4.71 días un valor mínimo de 0 y un máximo de 20 días, los evento de sepsis se presentaron en un promedio de 2.96, eventos mínimos de uno y máximos de 6, los días promedio de sedación fueron de 11.29, valor mínimo de 0 y máximo de 30, el promedio de nutrición parenteral fue de 17.3 días, un mínimo de 0 y máximo de 30 días, y finalmente el promedio de ayuno fue de 18.45 días un mínimo de 0 y máximo de 30 días (tabla 1).

Tabla 1. Medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas

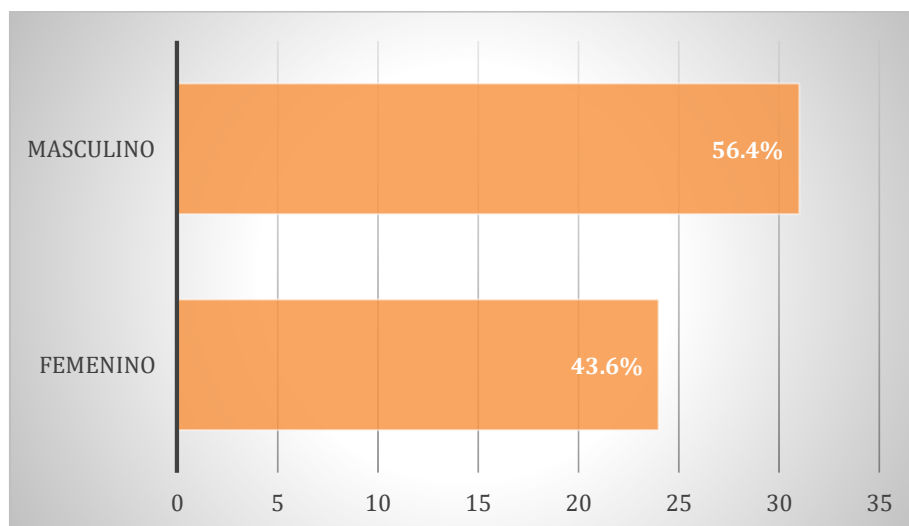
	Media	Mediana	Desv. Tip.	Varianza	Mínimo	Máximo
Peso al nacer	1271.910	1350.000	218.627	47797.677	745	1500
Edad gestacional (semanas de gestación)	30.980	31.000	2.050	4.203	26	35
Días de vida extrauterina	25.270	25.000	3.363	11.313	19	32
Fosfatasa alcalina (mgr/dL)	327.872	295.000	223.008	49732.965	62.000	1503.000
Fosforo (mgr/dL)	5.132	5.200	1.426	2.036	0.900	9.500
Calcio (mgr/dL)	9.736	10.000	1.324	1.755	6.200	15.000
Diuréticos	8.780	6.000	8.852	78.359	0	29
Metilxantinas (días)	8.240	5.000	8.361	69.739	0	29
Corticoesteroides (días)	4.710	4.000	4.917	24.173	0	20
Sepsis (eventos)	2.980	3.000	0.962	0.925	1	6
Sedación prolongada (días)	11.290	10.000	8.608	74.099	0	30

Nutrición parenteral (días)	17.330	18.000	6.717	45.113	0	30
Ayuno prolongado (días)	18.450	19.000	6.641	44.104	3	30

Fuente: Expediente clínico

De los 55 expedientes revisados predominó el sexo masculino 31 pacientes (56.4%) Fig. 1

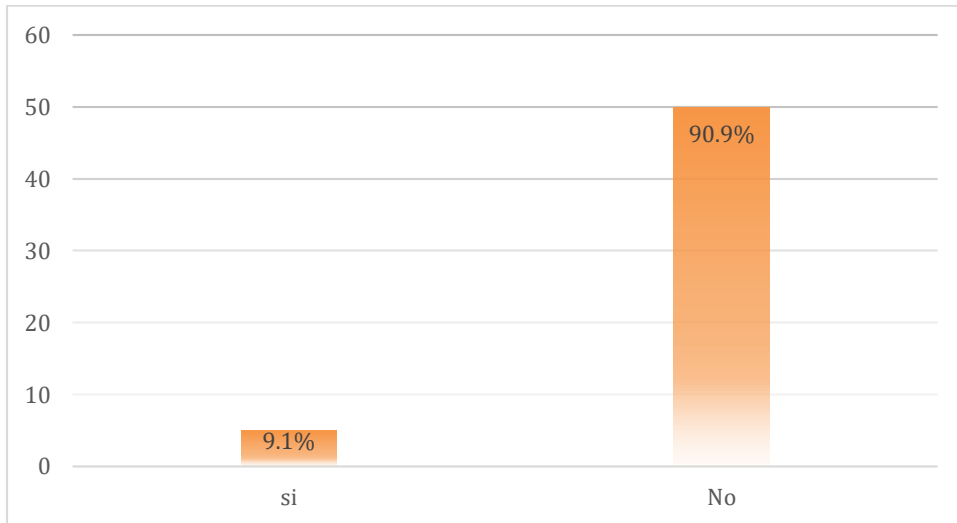
Fig. 1 Sexo de recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante los años 2021 y 2022 en el Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

Se realizó diagnóstico de osteopenia en base a los valores de fosfatasa alcalina y solo 5 (9.1%) presentaron elevación de FA por arriba de 500 mgrs/dL

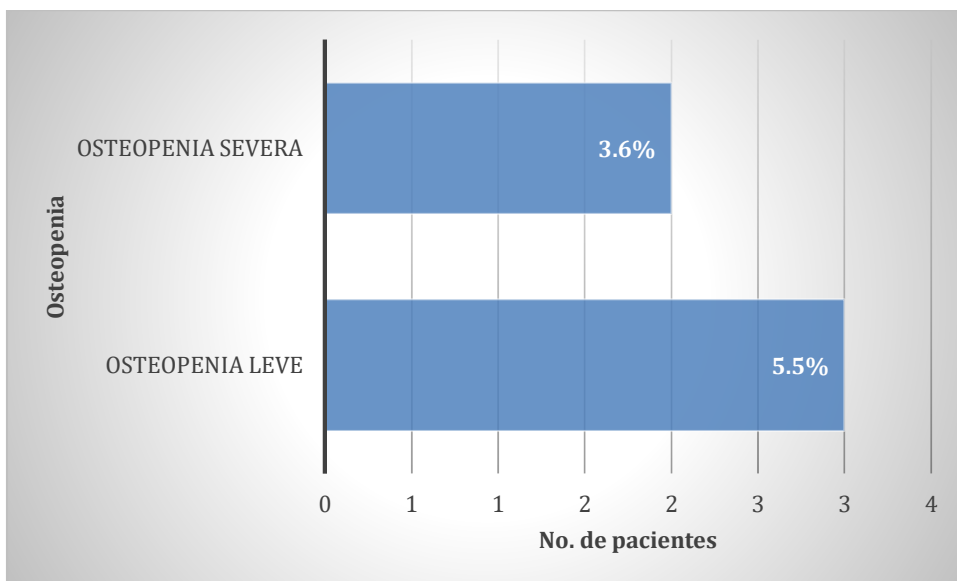
Fig. 2 Recién nacidos con osteopenia por elevación de fosfatasa alcalina



Fuente: Expediente clínico

Se clasificó a la osteopenia y se observó osteopenia leve en 3 pacientes (5.5%) y solo 2 pacientes (3.6%) presentaron osteopenia severa como se observa en la fig. 3

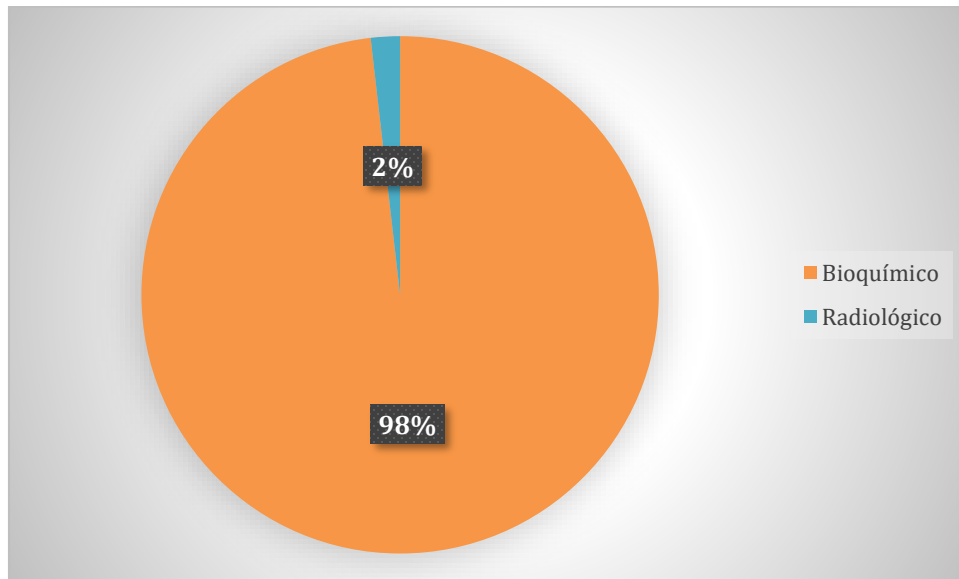
Fig. 3 Clasificación de osteopenia en recién nacidos atendidos en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.



Fuente: Expediente clínico

El diagnóstico radiológico solo se realizó en 1 paciente (2%) el resto fue bioquímico como se puede observar en la fig. 4

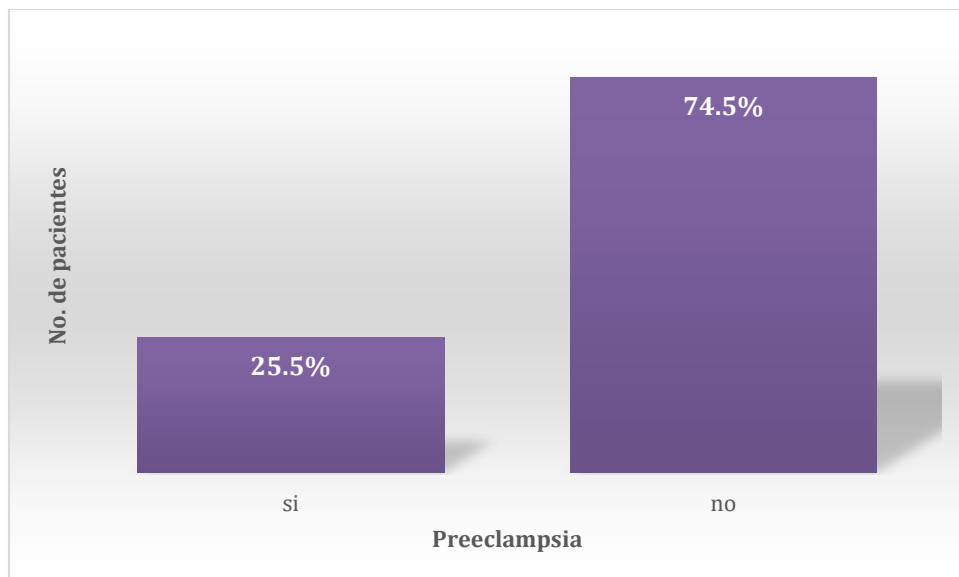
Fig. 4 Método de diagnóstico de recién nacidos con osteopenia



Fuente: Expediente clínico

Se investigó sobre los antecedentes de la madre y observamos que preeclampsia se presentó en 14 pacientes (25.5%) fig. 5

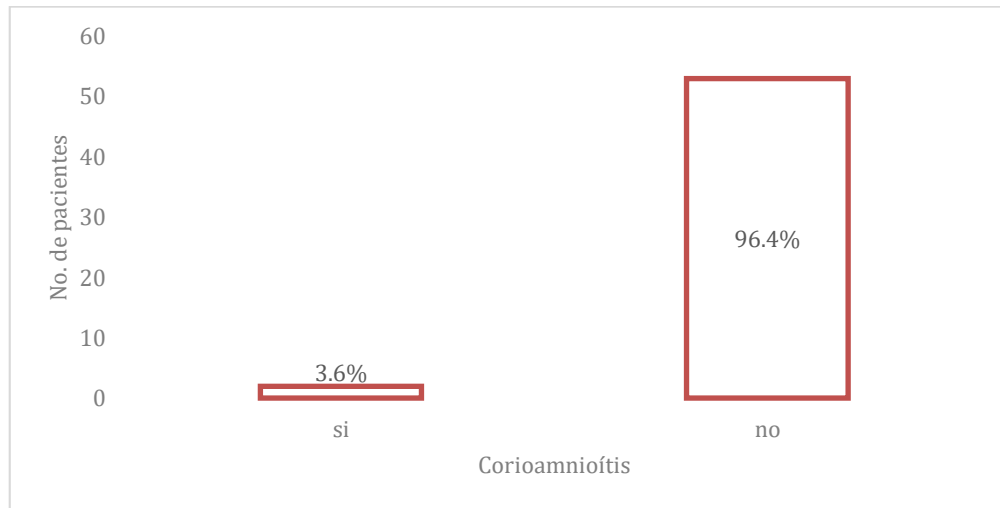
Fig. 5 Madres de los recién nacidos que presentaron preeclampsia



Fuente: Expediente clínico

Corioamnionitis estuvo presente en 2 pacientes (3.6%), fig. 6

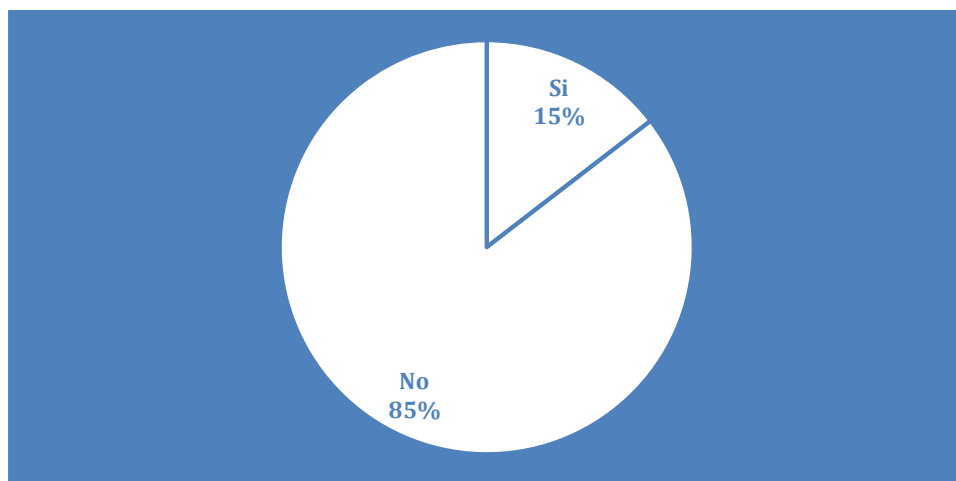
Fig. 6 Corioamnionitis en madres de los recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

Una de las patologías con las que cursaron los recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fue enterocolitis necrotizante presente en 8 pacientes (15%) fig.7

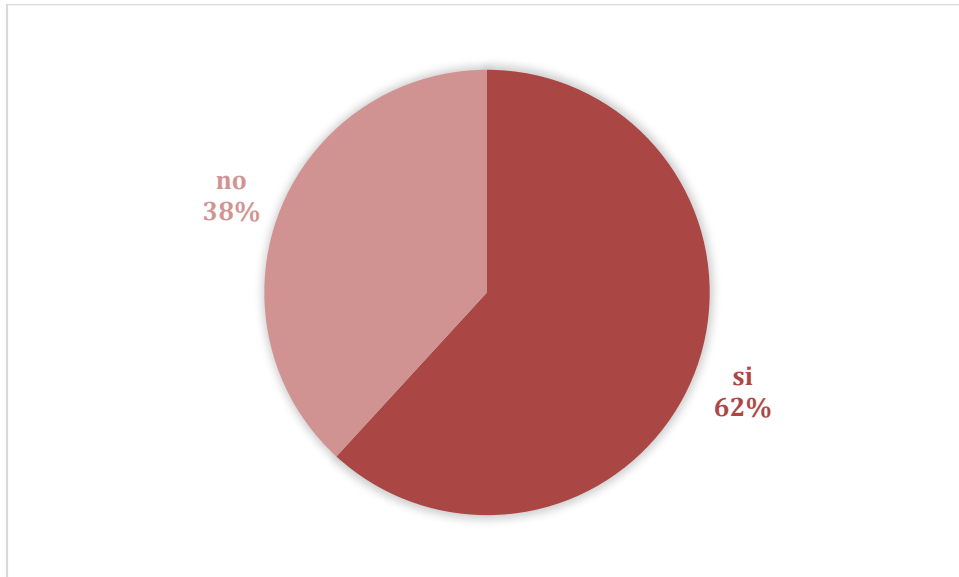
Fig. 7 Enterocolitis necrotizante en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

La Colestásis se observó en 34 recién nacidos (62%) fig. 8

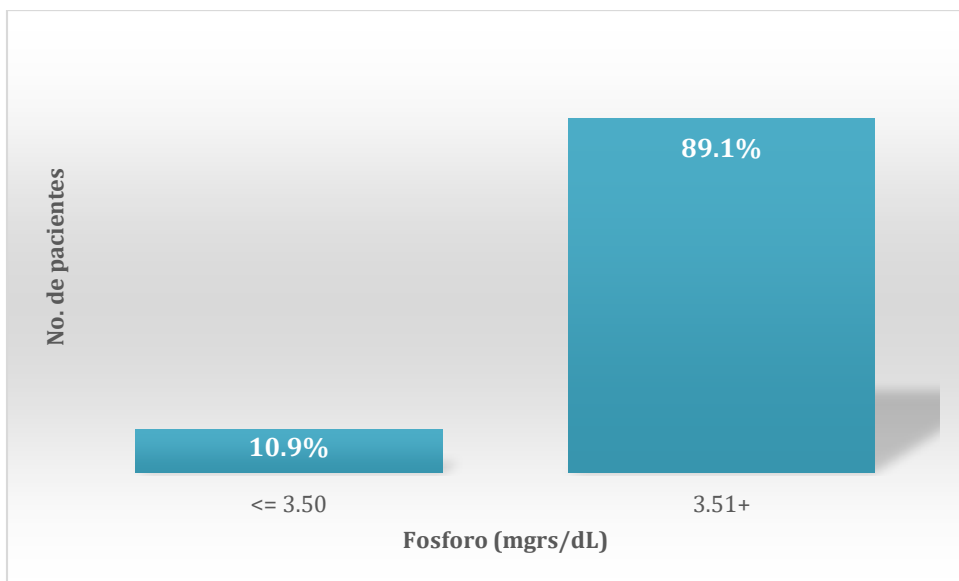
Fig. 8 Colestásis en recién nacidos atendidos en UCIN



Fuente: Expediente clínico

La hipofosfatemia se presentó en 6 pacientes (10.9%) fig. 9

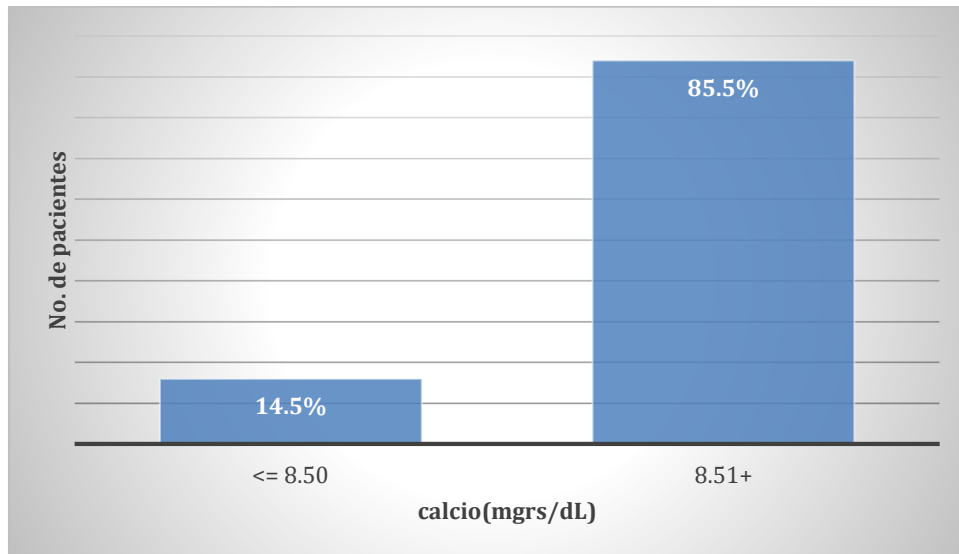
Fig.9 Determinación de fosforo en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

La disminución de calcio se presentó en 8 pacientes (14.5%) fig. 10

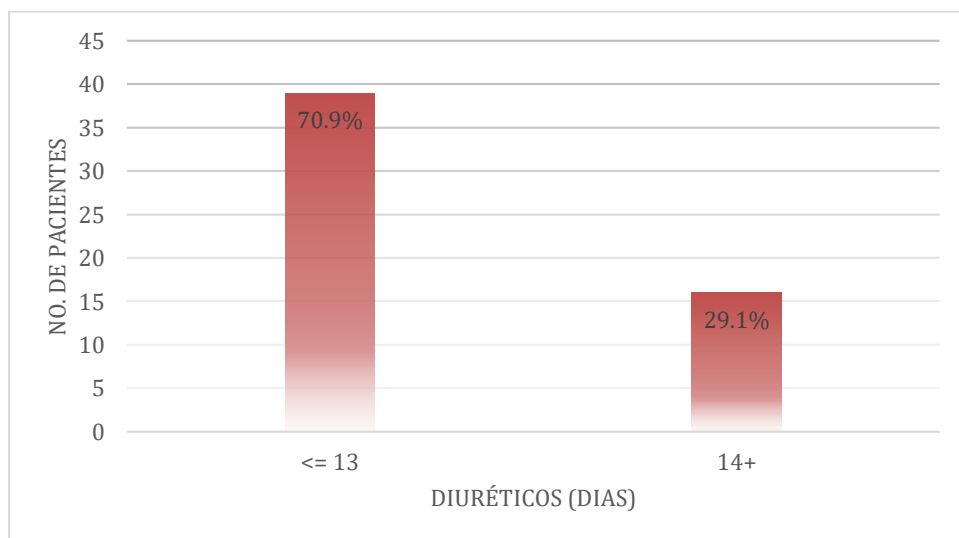
Fig. 10 Determinación de calcio en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

Se determinó los días de uso de diuréticos en los recién nacidos y en 16 (29.1%) se utilizó por más de 14 días. Fig. 11

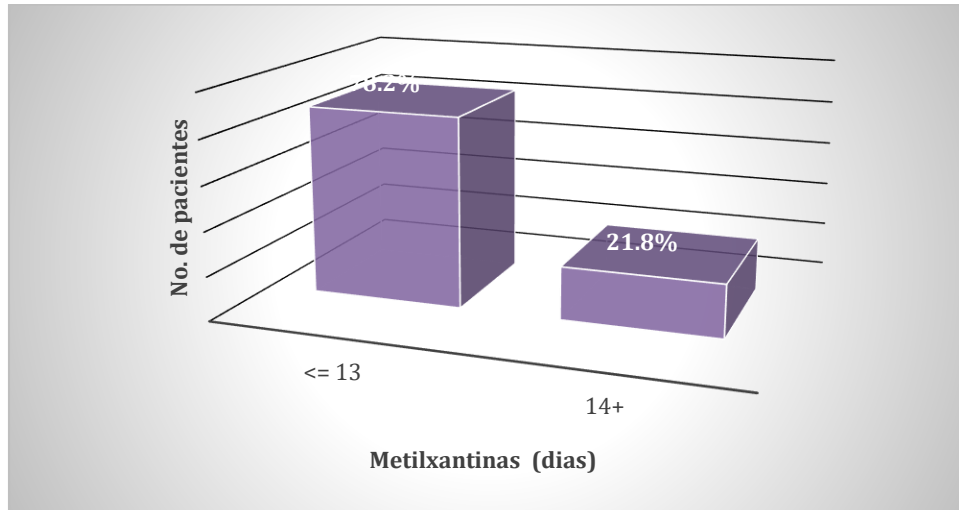
Fig. 11 Uso de diuréticos en recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

Los recién nacidos en los que se usó metilxantinas por más 14 días fue en 12 pacientes (21.8%) fig. 12

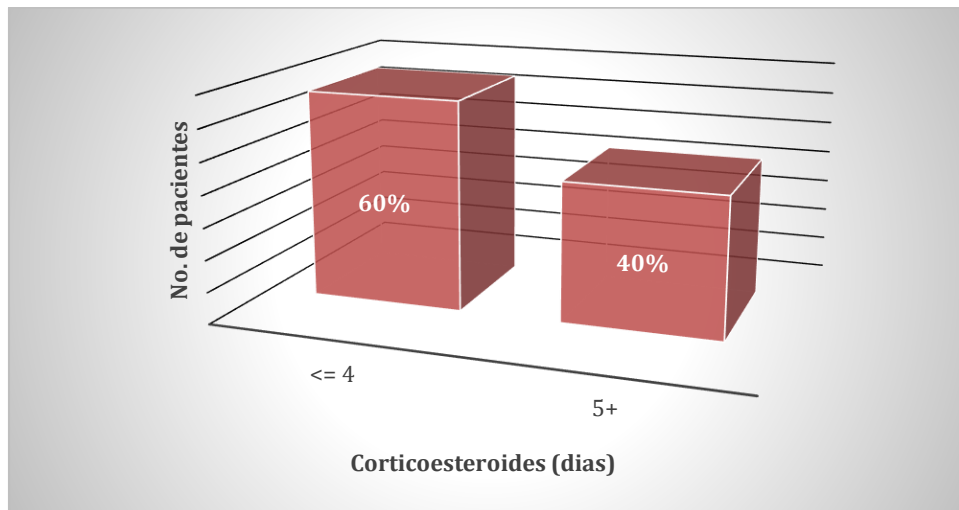
Fig. 12 Uso de metilxantinas en recién nacidos prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

22 recién nacidos (40%) fueron manejados con corticosteroides por más de 5 días, fig. 13

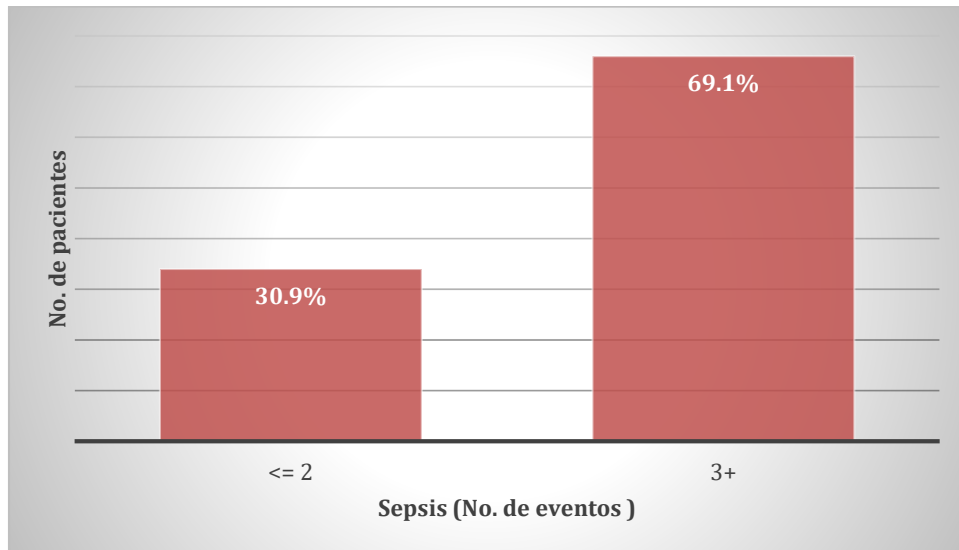
Fig. 13 Uso de corticoesteroides en prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

Más de tres eventos de sepsis se observaron en 38 pacientes (69.1%) como se parecía en la fig. 14

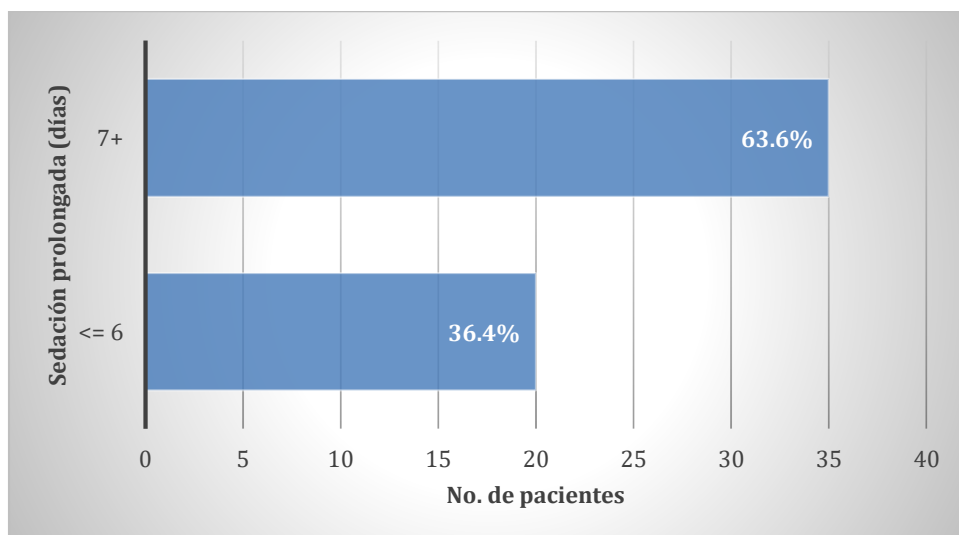
Fig. 14 Número de eventos de sepsis presentes en los recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

La sedación por más 7 días fue en 35 (36.4%) como se observa en la fig. 15

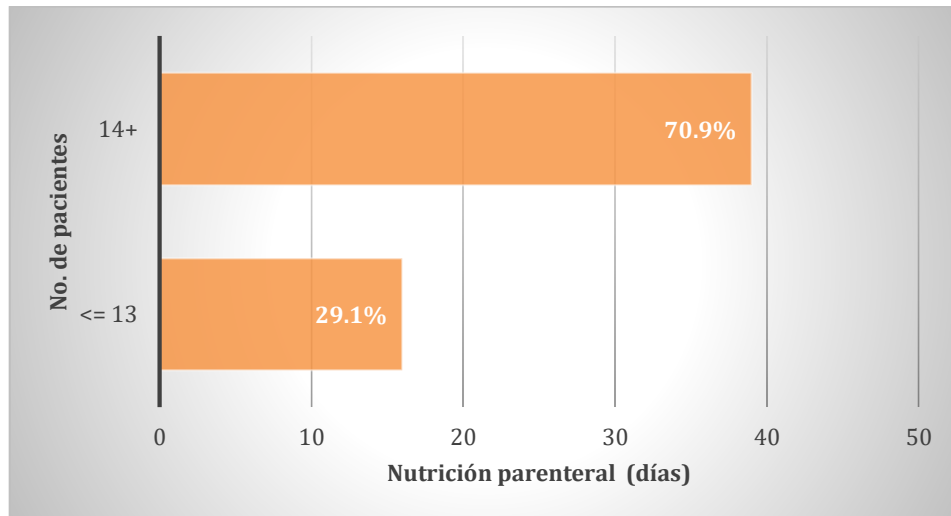
Fig. 15 Número de días de sedación en recién nacidos prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

Los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral por más de 14 días fue en 39 pacientes (70.9%) fig. 16

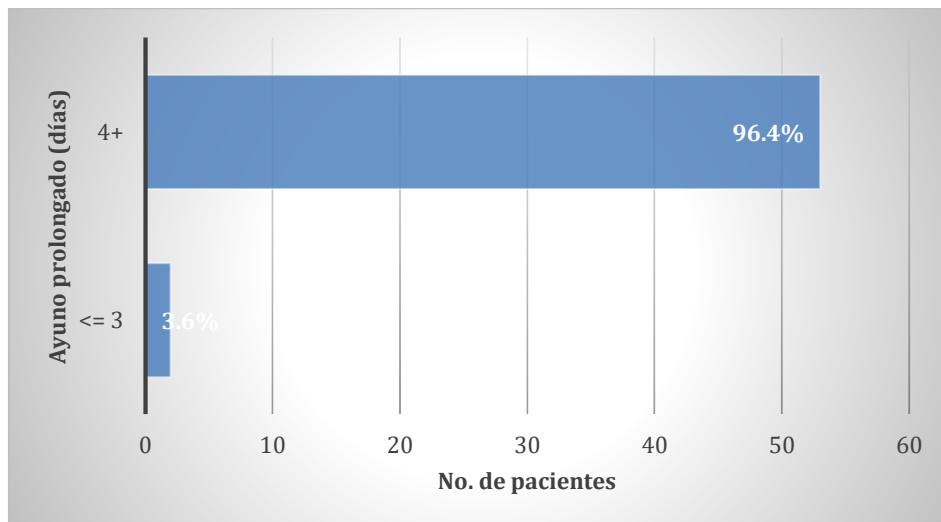
Fig. 16 Número de días de nutrición parenteral en recién nacidos prematuros



Fuente: Expediente clínico

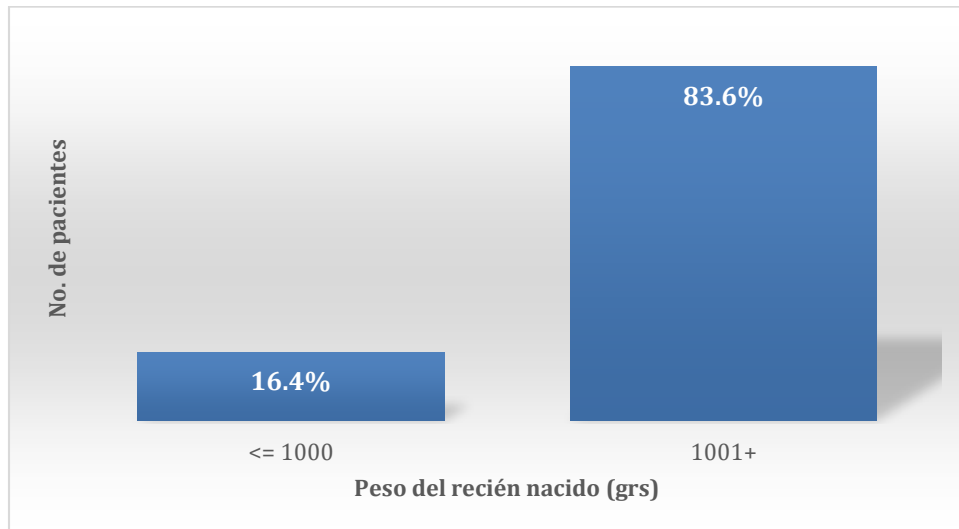
Los recién nacidos que se mantuvieron por más de 4 días en ayuno fue en 53 (96.4%) fig. 17

Fig. 17 Ayuno prolongado en recién nacidos prematuros



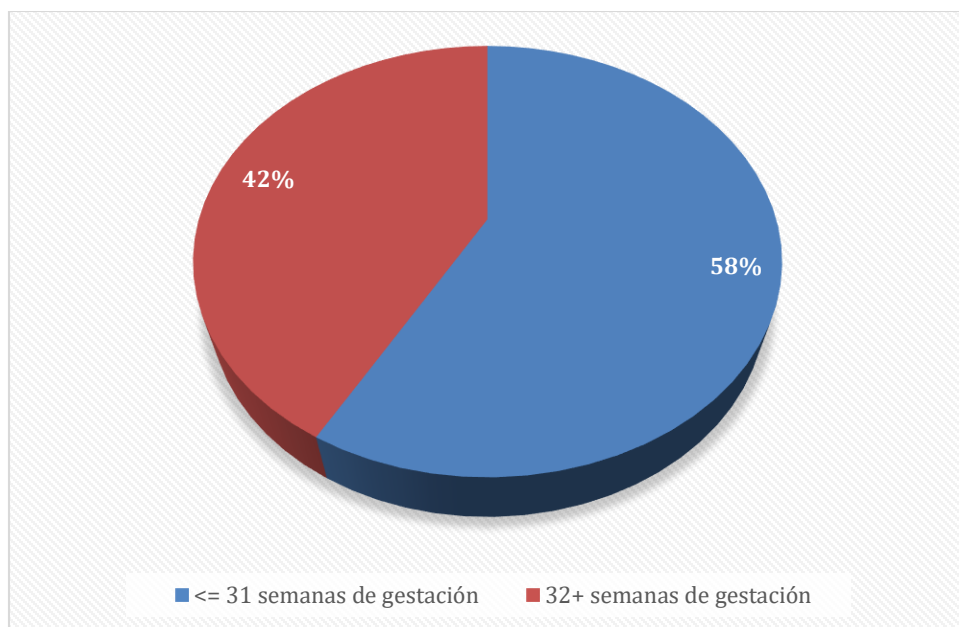
Fuente: expediente clínico

El número de recién nacidos que pesaron menos de 1000 grs. fueron 9 (16.4%) fig. 18
Fig. 18 peso de recién nacidos prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Fuente: Expediente clínico

32 recién nacidos (58%) eran menores de 31 semanas de gestación. Fig. 19
Fig. 19. Edad gestacional en recién nacidos prematuros



Fuente: Expediente clínico

Al realizar pruebas de asociación entre los factores de riesgo y los recién nacidos con elevación de la FA se observó que solo el peso mostro significancia estadística (OR 11 IC 95% (1.516-79.839) $p= 0.006$), el riesgo para los recién nacidos con peso menor a 1000 grs se incrementa hasta 11 veces más. La determinación de fosforo muestra significancia estadística por valor de p ($p=0.029$), pero por IC no se observa significancia por lo que no se consideran relevantes.

Tabla 2. Prueba de Chi cuadrado y Odds ratio de los factores de riesgo en recién nacidos con osteopenia

Factores de riesgo	Odds ratio	IC 95%		p
Sexo	2.071	0.318	13.511	0.439
Fosforo	7.667	0.977	60.174	0.029
Calcio	1.536	0.149	15.821	0.717
Diuréticos	0.583	0.087	3.871	0.573
metilxantinas	1.128	0.114	11.154	0.917
corticoesteroides	0.408	0.062	2.672	0.338
Sepsis	5.746	0.300	110.036	0.116
Sedación prolongada	2.451	0.254	23.600	0.425
Nutrición parenteral	1.714	0.176	16.648	0.638
Ayuno prolongado	0.567	0.024	13.390	0.648
Peso al nacer	11.000	1.516	79.839	0.006
Edad gestacional	3.143	0.328	30.158	0.300
Enterocolitis necrotizante	1.536	0.149	15.821	0.717
Colestásis	2.667	0.277	25.636	0.380

Fuente: Expediente clínico

XV. Discusión

La prematuridad es la condición neonatal que se presenta con mayor frecuencia y que se asocia con la osteopenia.^{4,5} Se presenta en 30% en recién nacidos con peso menor a 1500 grs y 50% en los que pesan menos de 1000grs,⁶ en este estudio la encontramos muy por debajo de lo referido no correspondiendo con la literatura. En el estudio de Saleem, A. M.,⁴³ refiere que el sexo masculino está estrechamente relacionado con la enfermedad, nosotros encontramos que es más frecuente en el sexo femenino, pero no se demostró significancia estadística. Por otra parte, la enfermedad se caracteriza por hiposfatemia y niveles elevados de fosfatasa alcalina,¹⁰ lo cual fue congruente con nuestros resultados en los que observamos elevación de FA, pero al buscar asociación con hipofosfatemia y con hipocalcemia no se observó significancia estadística.

El diagnóstico de la osteopenia en un gran desafío,²⁴ el diagnóstico radiológico se realiza en etapas tardías,²⁶ quizá esta sea la razón por la cual en los resultados que presentamos solo en un paciente se realizó el diagnóstico radiológico.

La preeclampsia y la coriamnioitis son factores de riesgo para la enfermedad,³¹ estos factores no se presentaron en los recién nacidos con elevación de FA, otros factores que se asocian a osteopenia son la enterocolitis necrotizante, sepsis, colestásis, el uso de diuréticos, metilxantina y cortocostiroides,³² por ejemplo Abb El y cols⁴⁴ refiere que el uso prolongado de diuréticos se asocia a osteopenia y Chen, W⁴⁷ reportó el uso de corticosteroides, uso de diuréticos y nutrición enteral, estos factores si se presentaron en nuestra población de estudio, pero no mostraron significancia estadística.

Para Angelika, D. y cols⁴² la duración de nutrición parenteral se asocian con la incidencia de osteopenia no coinciden con lo que encontramos, otro factor de riesgo es la sepsis, como es referido por Saleem y cols⁴³ nosotros diferimos con este autor, la sepsis no mostro asociación.

Hamed, AM⁵² demostró que la osteopenia en los recién nacidos prematuros se ve afectada por la edad gestacional y el peso al nacer. A medida que aumenta el peso al nacer y/o la edad gestacional, disminuye a prevalencia de la osteopenia y viceversa. Coincidimos con este autor los recién nacidos que presentaron elevación de la fosfatasa alcalina fueron recién nacidos con peso menor a 1000 grs, por lo tanto, el peso se asoció con los recién nacidos con elevación de FA.

XVI. Conclusiones

- 1) La población estuvo conformada por 55 expediente de recién nacidos prematuros, con edad gestacional promedio de 30.98 SDG y un peso promedio de 1271.910 g, con predominio del sexo masculino, 5 pacientes presentaron elevación de fosfatasa alcalina
- 2) Los factores de riesgo que se observaron en los pacientes con elevación de FA fueron: Uso de diuréticos, metilxantinas, corticoesteroides, eventos de sepsis, sedación prolongada, enterocolitis necrotizante y colestásis, pero ninguno fue estadísticamente significativo
- 3) Se presentó elevación de la FA en 5 pacientes prematuros con peso menor a 1000 g
- 4) El peso por debajo de 1000g en los recién nacidos mostro asociación con los recién nacidos que presentaron elevación de FA

Recomendaciones

Establecer criterios diagnósticos permanentes y de seguimiento en recién nacidos prematuros y con factores de riesgo para el diagnóstico y tratamiento oportuno de osteopenia, así como su correcta descripción e interpretación de los marcadores bioquímicos y radiológicos en el expediente clínico.

Emplear técnicas de fisioterapia ya que han demostrado ser uno de los ámbitos terapéuticos con mejores resultados en el abordaje de la osteopenia en el prematuro. Por lo que se sugiere el uso de modalidades fisioterápicas empleadas como medidas preventivas de esta entidad clínica basado principalmente en el uso de movilizaciones pasivas con presión articular por personal ampliamente capacitado.

Se recomienda realizar más estudios con un tamaño de muestra más grande y por un periodo de tiempo más prolongado con el fin de incluir aquellos pacientes que presenten fracturas como complicación en casos de osteopenia tardía, para definir aquellos factores de riesgo, así como estudios de seguimiento más prolongado para verificar el efecto de la enfermedad en la niñez.

Las limitaciones que presenta este estudio debe tenerse en cuenta para las futuras investigaciones

XVII. Referencias

1. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr.* 2009;35(1):20. doi:10.1186/1824Y7288Y35Y20
2. Cabral LA, Velloso M. Comparing the effects of minimal handling protocols on the physiological parameters of preterm infants receiving exogenous surfactant therapy. *Brazilian J Phys Ther.* 2014;18(2):152Y164. doi:10.1590/s1413Y35552012005000154
3. Miller ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatr Res.* 2003;53(1):10Y15. doi:10.1203/00006450Y200301000Y00005
4. Althabe F, Bhutta Z, Blencowe H, Chandra-Mouli VDC, Costello A, Cousens S, Davidge R, et al. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.* Christopher Howson, Mary Kinney JL, (ed.) World Health Organization; 2012:126. Disponible en: www.who.int
5. Ceriani Y Cernadas J maría, Mariani G, Lopo EA, Jenik A. Osteopenia del prematuro. In: *Neonatología Práctica.* 5th ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2018:257Y261.
6. Carsi Y Bocanegra EE, Frausto Y Cárdenas OY, Aguilar Y Quiñones GC. Incidencia de Osteopenia en pacientes menores de 34 semanas de gestación en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Perinatol y Reprod Humana.* 2014; 28:193Y197.
7. Stacy E. Rustico, Andrew C. Calabria, Samuel J. Garber, Metabolic bone disease of prematurity, *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, Volume 1, Issue 3, 2014; 85-91, ISSN 2214-6237. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.06.004>.
8. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(37): e4837. doi: 10.1097/MD.0000000000004837. PMID: 27631238; PMCID: PMC5402581.
9. 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):69-78.69-78.

10. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone of prematurity. *Early Hum Dev.* 2017; 112:29–34. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.06.010
11. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: ¿evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr.* 2000;137:668–73. doi: 10.1067/mpd.2000.108953
12. Unidad Neonatal. Departamento de Pediatría. Unidad Neonatal. Hospital Británico. Osteopenia del prematuro. *Arch Pediatr Urug.* 2006;77:290-2
13. Yeşiltepe MG, Kırmızıbekmez H, Özsu E, Er I, Hatun S. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Report of Four Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):111–115.
14. King-woon SO, Pak-cheung NG. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Current Paediatrics.* 2005;15:106- 13.
15. Tsang R. Calcio, fósforo y magnesio. In: Solá A, Rogido M, eds. *Cuidados especiales del feto y el recién nacido*, Buenos Aires, Argentina: Científica Interamericana, 2001, pp. 396-423.
16. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):97Y122.
17. Rosen HN, Dresner Y Pollak R, Moses AC, et al. Specificity of urinary excretion of cross Y linked NYtelopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 1994;54(1):26Y29. doi:10.1007/bf00316285
18. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem.* 2017;63(2):464Y474. doi:10.1373/clinchem.2016.259085
19. Camozzi V, Tossi A, Simoni E, Pagani F, Francucci CM, Moro L. Role of biochemical markers of bone remodeling in clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6 Suppl):13Y17

20. Fewtrell MS. Early nutritional predictors of long-term bone health in preterm infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(3):297-301. doi:10.1097/MCO.0b013e328345361b
21. Shaw NJ, Dutton J, Fraser WD, Smith CS. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline excretion in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(6):607-612. doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb02687.x
22. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*. *Endocr Rev.* 2000;21(2): 115-137. doi:10.1210/edrv.21.2.0395
23. Avila-Alvarez, A. Urisarri, J. Fuentes-Carballal, N. Mandiá, A. Sucasas-Alonso, M.L. Couce Metabolic bone disease of prematurity: risk factors and associated short-term outcomes *Nutrients*,2020;12 (12), p. 3786, 10.3390/nu12123786
24. M.F. Faienza, E. D'Amato, M.P. Natale, M. Grano, M. Chiarito, G. Brunetti, G. D'Amato Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management *Front. Pediatr.*2019;7 p. 143, 10.3389/fped.2019.00143143
25. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: current state and future directions. *World J Methodol.* 2015; 5:115–21. doi: 10.5662/wjm. v5. i3.115
26. Visser F, Sprij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2012; 101:562–8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012. 02626.x
27. Nallagonda S, Nallagonda M, Deorukhkar A. Metabolic bone disease of prematurity- an overview. *Paediatr Child Health.* 2017; 27:14–7. doi: 10.1016/j.paed.2016.10.004
28. Amin R, Darrah T, Wang H, Amin S. Editor's Highlight: In Utero Exposure to Gadolinium and Adverse Neonatal Outcomes in Premature Infants. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2017 01;156(2):520–6.
29. Kołodziejczyk A, Borszewska-Kornacka MK, Seliga-Siwecka J. Monitored supplementation of Vitamin D in preterm infants (MOSVID trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017 11;18(1):424

30. S. Ukarapong, S.K.B. Venkatarayappa, C. Navarrete, G. Berkovitz Risk factors of metabolic bone disease of prematurity *Early Hum. Dev.* 2017;112 pp. 29-34, 10.1016/j.earlhumdev.2017.06.010
31. L.K. Chin, J. Doan, Y.S. Teoh, A. Stewart, P. Forrest, P.J. Simm Outcomes of standardised approach to metabolic bone disease of prematurity *J. Paediatr. Child Health*, 2018;54 (6) pp. 665-670, 10.1111/jpc.13813
32. W. Chen, C. Yang, H. Chen, B. Zhang Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity *Medicine (Baltim.)*,2018; 97 (42) Article e12861,
33. Harrison, C.M.; Johnson, K.; McKechnie, E. Osteopenia of prematurity: A national survey and review of practice. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2008, 97, 407–413.
34. Körnmann, M.N.; Christmann, V.; Gradussen, C.J.W.; Rodwell, L.; Gotthardt, M.; Van Goudoever, J.B.; Van Heijst, A.F.J. Growth and Bone Mineralization of Very Preterm Infants at Term Corrected Age in Relation to Different Nutritional Intakes in the Early Postnatal Period. *Nutrients* 2017, 9, 1318.
35. Chinoy, A.; Mughal, M.Z.; Padidela, R. Metabolic bone disease of prematurity: Causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2019, 104, F560–F566.
36. Rigo, J.; De Curtis, M.; Pieltain, C.; Picaud, J.C.; Salle, B.L.; Senterre, J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin. Perinatol.* 2000, 27, 147–170.
37. Brams, S.A.; Bhatia, J.J.S.; Corkins, M.R.; De Ferranti, S.D.; Golden, N.H.; Silverstein, J.; Grummer-Strawn, L.; Hubbard, V.; Marchand, V.; Silverman, B.M.; et al. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013, 131.
38. Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatr Radiol* 2012; 42:158–176.

39. Schulz E V, Wagner CL. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;25(1):101069.
40. Fernández Rego FJ, Gómez Conesa A. La osteopenia del prematuro. Una entidad clínica que condiciona el futuro desarrollo. *Fisioterapia.* 2016;38(1):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ft.2015.10.001>
41. Ríos-Moreno M, Salinas-López M, Pérez-Ornelas N, Barajas-Serrano T, Barrera-de León J. Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia. *Acta Pediátrica México [Internet].* 2016;37(2):69–78. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423645283003>
42. Angelika, D., Etika, R., Mapindra, M. P., Utomo, M. T., Rahardjo, P., & Ugrasena, I. D. G. Associated neonatal and maternal factors of osteopenia of prematurity in low resource setting: A cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*,2021; 64, 102235.
43. Saleem, A. M., Alsayed, L. M., Ahmed, I. A., & Rezk, N. A. Biochemical Markers and Radiological Findings in Premature Osteopenic Neonates. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*,2022; 87(1), 2038-2045.
44. Abd El Latif, M. T., Abougabal, A. M., Saad, K. M., & Akl, H. A. Cross-sectional study of osteopenia of prematurity and associated risk factors. *Alexandria Journal of Pediatrics*,2018; 31(2), 67.
45. Angelika, D., Ugrasena, I. D. G., Etika, R., Rahardjo, P., Bos, A. F., & Sauer, P. J. The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation: A prospective, observational study. *Medicine*,2021; 100(18).
46. Simsek, G. K., Buyuktiryaki, M., Kutman, H. G. K., & Canpolat, F. E. Alkaline phosphatase levels of preterm infants under 30 weeks of gestational age and its role in the diagnosis of osteopenia of prematurity. *Annals of Medical Research*,2019; 26(8), 1688-1691.

47. Chen, W., Yang, C., Chen, H., & Zhang, B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine*, 2018; 97(42).
48. Kadioglu Simsek G, Buyuktiryaki M, Gozde Kanmaz Kutman H, Emre Canpolat F. Alkaline phosphatase levels of preterm infants under 30 weeks of gestational age and its role in the diagnosis of osteopenia of prematurity. *annalsmedres*. 2021;26(8):1688-91. Available from: <https://annalsmedres.org/index.php/aomr/article/view/1609>
49. Avila-Alvarez, A., Urisarri, A., Fuentes-Carballal, J., Mandiá, N., Sucasas-Alonso, A., & Couce, M. L. Metabolic bone disease of prematurity: risk factors and associated short-term outcomes. *Nutrients*, 2020; 12(12), 3786.
50. Mutlu M, Aktürk-Acar F, Kader Ş, Aslan Y, Karagüzel G. Risk factors and clinical characteristics of metabolic bone disease of prematurity. *Am J Perinatol*. 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1729559>
51. Shallal, KK, Ahmed, RK, Aoda, MH, and Al-Mawla, SO. Rickets in infants under two years of age who were born prematurely in the city of Ramadi. *Indian Journal of Public Health Research & Development*,2019;10(8).
52. Hamed, AM, Rayan, MM, & Salem, WAAEH. Some biochemical and radiological markers of bone mineral content in preterm infants. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*,2020;18(1), 8.

XVIII. Anexos

Anexo 1



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza e
Investigación
Jefatura de Investigación**



Factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca en los años 2021-2022

FICHA DE IDENTIFICACION	
Nombre/N. Expediente	
Sexo	
Peso al nacer (gramos)	
Edad gestacional (semanas)	
Días de vida extrauterina	
Diagnóstico de osteopenia	1. Sin osteopenia 1. Osteopenia leve 2. Osteopenia severa

CRITERIO DIAGNOSTICO	RESULTADO DE LABORATORIO
Fosfatasa alcalina	
Fosforo	
Calcio	
Criterios diagnósticos de Rx para osteopenia (< 40% de mineralización ósea)	1. Si 2. No
Método diagnostico	1. clínico 2. bioquímico 3. radiológico

FACTORES DE RIESGO	
Diuréticos (días)	
Metilxantinas (días)	
Corticoesteroides (días)	
Sepsis	No. de episodios
Sedación prolongada (días)	
Nutrición parenteral total (días)	
Ayuno prolongado (días)	
Preeclampsia	1. si 2. no
Corioamnioitis	1. si 2. no
Enterocolitis necrotisante	1. si 2. no
Coléctasis	1. si 2. no

Anexo 2



**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza e
Investigación
Jefatura de Investigación**



Factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca en los años 2021-2022

Consentimiento Informado

Yo _____

_____ declaro que he sido informado e invitado a participar en una investigación denominada “Factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca en los años 2021-2022”, éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo y financiamiento de Servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca. Entiendo que este estudio busca conocer los factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos y sé que mi participación se llevará a cabo en autorizar la utilización de los datos contenidos en el expediente clínico generado durante la hospitalización del recién nacido hospitalizado en la UCIN. Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados. Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio, sí que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo. Asimismo, sé que puedo negar la

participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí. Sí. Acepto voluntariamente participar en este estudio y he recibido una copia del presente documento.

Firma participante:

Fecha:

Firma del Investigador:

Si tiene alguna pregunta durante cualquier etapa del estudio puede comunicarse con Dra. Zaidé García Carrillo tel: 771 1340481, presidente del Comité de Ética en investigación del Hospital General de Pachuca, Tel: 771 2149958.