



# Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia

Ríos-Moreno MP<sup>1</sup>, Salinas-López MP<sup>1</sup>, Pérez-Ornelas NB<sup>1</sup>, Barajas-Serrano TL<sup>2</sup>, Barrera-de León JC<sup>2</sup>

## Resumen

**INTRODUCCIÓN:** la enfermedad ósea metabólica del prematuro resulta de la desmineralización ósea. Existen factores que deben vigilarse con la finalidad de realizar diagnóstico y tratamiento temprano.

**OBJETIVO:** determinar los factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** estudio transversal comparativo de octubre del 2011 a octubre del 2013. Se incluyeron 120 prematuros < 37 semanas gestacionales,  $\leq 1,500$  gramos al nacer y  $\geq 21$  días. Diagnóstico de la enfermedad: hipofosfatemia (< 3.5 mg/dL), normocalcemia (8.5-10 mg/dL), hipocalcemia (< 8.5 mg/dL) elevación de fosfatasa alcalina (> 900 UI/L). Factores de riesgo determinados con razón de momios (OR). Estadística inferencial con  $\chi^2$  y *t* de Student.

**RESULTADOS:** se diagnosticó enfermedad ósea metabólica en 58 prematuros (48%), peso  $1067 \pm 216$  gramos, edad gestacional  $28 \pm 1.6$  semanas, edad postnatal  $41 \pm 15.5$  días. Género masculino 32 (55%). Factores de riesgo: peso < 1,000 gramos OR 4.64, (2.13-10.10), displasia broncopulmonar moderada o severa OR 3.13 (1.44-6.81), tres o más eventos de sepsis OR 3.43 (1.62-7.28), sedación prolongada OR 4.09 (1.06-15.73) y corticoide prolongado OR 9.54 (2.06-44.16).

**CONCLUSIONES:** nuestros resultados muestran que los factores de riesgo para enfermedad ósea metabólica del prematuro fueron peso al nacer menor de 1,000 gramos, displasia broncopulmonar moderada o severa, tres o más eventos de sepsis, sedación y corticoides durante tiempo prolongado.

**PALABRAS CLAVE:** factores de riesgo, enfermedad ósea, prematuridad.

<sup>1</sup>Servicio de Neonatología.

<sup>2</sup>División de Educación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

Recibido: 31 de agosto del 2015

Aceptado: 15 de diciembre del 2015

## Correspondencia

Dr. Juan Carlos Barrera de León  
Belisario Domínguez 735  
Colonia Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco, México  
Tel. (33) 31378280  
jcbarrer@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

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.

Acta Pediatr Mex. 2016 Mar;37(2):69-78.

## Risk factors associated with the metabolic bone disease of prematurity in neonatal intensive care unit of reference

Ríos-Moreno MP<sup>1</sup>, Salinas-López MP<sup>1</sup>, Pérez-Ornelas NB<sup>1</sup>, Barajas-Serrano TL<sup>2</sup>, Barrera-de León JC<sup>2</sup>

### Abstract

**INTRODUCTION:** Metabolic bone disease of prematurity (MBD) results from bone demineralization. There are factors that must be monitored in order to early diagnosis and treatment.

**AIM:** This study was conducted to determine risk factors associated with the metabolic bone disease of prematurity.

**METHOD:** A Cross-sectional study was conducted in October/2011 to October/2012. We included 120 preterm infants with gestational age <37 weeks, birth weight ≤ 1500 grams and postnatal age ≥ 21 days. Diagnosis: hypophosphatemia (< 3.5 mg/dL), normocalcemia (8.5-10 mg/dL) or hypocalcemia (< 8.5 mg/dL) increase in alkaline phosphatase (> 900 IU/L). We calculated odds ratio (OR). Data were analysed by Student t-test and the chi-square test.

**RESULTS:** Metabolic bone disease of prematurity was diagnosed in 58 (48%) patients, weight 1067 ± 216 grams, gestational age 28 ± 1.6 weeks, postnatal age 41 ± 15.5 days. Gender male 32 (55%). The risk factors associated with the disease were: birth weight ≤ 1,000 grams OR 4.64 (2.13-10.10), moderate or severe bronchopulmonary dysplasia 3.13 (1.44-6.81), sepsis events ≥ three OR 3.43 (1.62-7.28), prolonged sedation OR 4.09 (1.06-15.73), prolonged corticoid OR 9.54 (2.06-44.16).

**CONCLUSIONS:** Is probably the birth weight less than 1,000 grams, moderate or severe bronchopulmonary dysplasia, three or more events of sepsis and prolonged sedation and corticoid were significant risk factors for MBD.

**KEYWORDS:** Risk factors; bone disease; prematurity

<sup>1</sup>Servicio de Neonatología.

<sup>2</sup>División de Educación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

### Correspondence

Dr. Juan Carlos Barrera de León  
Belisario Domínguez 735  
Colonia Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco, México  
Tel. (33) 31378280  
jcbarrer@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

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 (Ca<sub>5</sub> (PO<sub>4</sub>

OH).<sup>1,2</sup> La homeostasis del calcio y el fosfato está controlada por el eje hormonal paratiroides-riñón que implica a la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH) 2D).<sup>3</sup>

Con frecuencia, en el periodo neonatal se observan alteraciones significativas de las con-



centraciones séricas de calcio.<sup>4</sup> En el prematuro influye de forma decisiva la falta de aporte mineral que acontece al final de la gestación.<sup>5</sup> La mayor parte de la mineralización ósea fetal ocurre en el tercer trimestre del embarazo.<sup>6</sup>

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.<sup>1</sup> La incidencia y la gravedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer.<sup>1,2,7</sup> Se debe sospechar en todo prematuro menor de 1,500 gramos a partir de las cuatro semanas de edad.

Existen factores que deben ser vigilados con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento temprano.<sup>2,8</sup> Entre ellos se encuentran la prematuridad, relacionada con la brusca separación de la fuente fetal de minerales de las 24 a 32 semanas de gestación y su gran efecto sobre la mineralización ósea,<sup>8,9</sup> que se manifiesta en menor reserva mineral,<sup>10,11</sup> displasia broncopulmonar debido a un aumento del gasto energético, restricción de líquidos, tratamiento prolongado con diuréticos, uso de metilxantinas y falla respiratoria por déficit de fósforo,<sup>12-14</sup> corticoides a dosis altas que han demostrado ser capaces de suprimir la actividad osteoblástica en humanos, la falta de estimulación mecánica que aumenta la resorción ósea y desmineralización,<sup>13</sup> sepsis neonatal debido al incremento de las necesidades metabólicas e intolerancia enteral,<sup>4,15,16</sup> nutrición parenteral prolongada que contenga elementos tóxicos para el hueso y falta de elementos esenciales para el desarrollo óseo,<sup>15</sup> excreción exagerada de calcio por uso de furosemide o teofilina,<sup>4,13</sup> déficit de vitamina D.<sup>17,18</sup> La mayoría de los niños no manifiesta síntomas en etapas tempranas de la enfermedad.<sup>19</sup>

La importancia de este estudio radica en resaltar la necesidad de realizar un escrutinio bioquí-

mico para reconocer y tratar oportunamente la enfermedad en pacientes con riesgo.

## OBJETIVO

Determinar los factores de riesgo asociados a enfermedad ósea metabólica en prematuros mediante un escrutinio bioquímico, en una unidad de terapia intensiva neonatal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal comparativo realizado del 1 de octubre de 2011 al 30 de octubre de 2013 en la terapia intensiva neonatal de la unidad médica de alta especialidad, Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, México, hospital de tercer nivel que atiende a pacientes enviados de la zona noroccidente del país.

### Criterios de selección

Se consideraron prematuros con enfermedad ósea metabólica los pacientes con criterios bioquímicos y se compararon con prematuros sin enfermedad ósea metabólica. Para evaluar prematuridad se utilizó el método de Ballard y correspondió a edad gestacional menor de 37 semanas, peso < 1,500 gramos al nacer y edad postnatal de 21 días o más. No se incluyeron pacientes con síndrome colestásico o enfermedades metabólicas congénitas (osteogénesis imperfecta o errores innatos de cualquier tipo).

### Tamaño de la muestra

Se calculó empleando la fórmula para dos proporciones considerando la presencia de enfermedad ósea metabólica según peso al nacimiento por Bozzetti V y Tagliabue P, se consideró significancia de 0.05 y un poder de 95% con valor K  $(Z\alpha + Z\beta)^2$  de 13,0 con una población mínima para validez de 53 pacientes por grupo

de estudio. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### Desarrollo del estudio

Se establecieron las características de todos los prematuros con peso < 1,500 gramos al nacer a través de los datos obtenidos de forma retrospectiva del expediente clínico. Se tomó muestra de sangre venosa de los pacientes al cumplir 21 días o más de vida extrauterina para procesar calcio, fósforo y fosfatasa alcalina por técnica seca, mediante el analizador VITROS 250. Se determinó en cada paciente la edad gestacional al nacer, peso al nacer en gramos, género, edad en días al momento del estudio, edad gestacional corregida al momento del estudio, presencia y severidad de displasia broncopulmonar, sepsis y número de eventos, número de días de administración de diurético de asa, metilxantina, nutrición parenteral total, sedación y corticoide sistémico. Se catalogó como duración prolongada un tiempo de administración de 14 días o más para diurético de asa, metilxantina y nutrición parenteral total, 7 días o más para sedación y 5 días o más para corticoide sistémico. Se estableció la edad postnatal en días en que se inició la alimentación enteral trófica la cual fue exclusiva con calostro materno en todos los pacientes; posteriormente, se continuó su progreso con lactancia mixta (leche materna y fórmula láctea para prematuro). La nutrición parenteral en todos los casos inició en las primeras 72 horas de vida postnatal.

### Enfermedad ósea metabólica del prematuro

Se estableció el diagnóstico de enfermedad ósea metabólica en aquellos pacientes con hipofosfatemia (< 3.5 mg/dL), hipocalcemia (< 8.5 mg/dL) o normocalcemia (8.5-10 mg/dL) y elevación de fosfatasa alcalina sérica (> 900 UI/L). Este último valor de corte elegido debido a que este nivel precede a los hallazgos radiológicos de la enfermedad.

### Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Las variables cuantitativas se analizaron con media y desviación estándar. Estadística inferencial con Chi cuadrada para variables cualitativas y *t* de Student para variables cuantitativas. Significancia estadística  $p < 0.05$ . Los datos fueron capturados en el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (Chicago IL USA).

### Ética

Según la Ley general de Salud se considera un estudio sin riesgo por lo que no requirió consentimiento bajo información. El estudio cumple los principios internacionales de investigación establecidos en Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética Hospitalario con folio R-2011-1302-16.

### RESULTADOS

Se estudiaron 120 pacientes menores de 37 semanas de gestación, con peso al nacer menor a 1,500 gramos. Se establecieron dos subgrupos de peso, pacientes con peso al nacer  $\leq 1,000$  gramos y pacientes con peso al nacer entre 1,001 y 1,500 gramos. El diagnóstico de enfermedad ósea metabólica se estableció en 58 pacientes de la muestra estudiada. El 67% de los prematuros que desarrollaron la enfermedad tenían un peso al nacer < 1,000 gramos ( $p < 0.05$ ). La relación de sexo fue relación 1:1 masculino:femenino. En el Cuadro 1 se describen las características clínicas y sociodemográficas de pacientes de la población estudiada con y sin enfermedad ósea metabólica del prematuro.

El total de los pacientes afectados con enfermedad ósea metabólica del prematuro presentó una evolución asintomática y sin evidencia clínica de fracturas. Los marcadores bioquímicos en el grupo de peso  $\leq 1,000$  se compararon con los resultados de pacientes de 1,000 a 1,500 gramos

**Cuadro 1.** Comparación de las características sociodemográficas de los prematuros con y sin enfermedad ósea metabólica en la Terapia Intensiva Neonatal

	<b>EOMP Presente (n = 58)</b>	<b>EOMP Ausente (n = 62)</b>	<b>Valor p</b>
Peso al nacimiento, gramos, media $\pm$ DE	1067 $\pm$ 216	1186 $\pm$ 184	0.325
Peso $\leq$ 1,000 gramos, frecuencia (%)	39 (67)	19 (30)	0.001
Peso 1,001-1,500 gramos, frecuencia (%)	19 (37)	43 (70)	
Retraso en crecimiento intruterino, frecuencia (%)	5 (8.5)	4 (6.5)	0.652
Sexo masculino, frecuencia (%)	32 (55)	34 (56)	0.970
Edad gestacional al nacer en semanas, media $\pm$ DE	28 $\pm$ 1.6	30 $\pm$ 1.5	0.460
Edad a la evaluación en días, media $\pm$ DE	41 $\pm$ 15.5	37 $\pm$ 17.6	0.576
Edad corregida a la evaluación, sem, media $\pm$ DE	34 $\pm$ 2	35 $\pm$ 3	0.426

EOMP: enfermedad ósea metabólica del prematuro; DE: desviación estándar. Comparación de medias con *t* de Student, comparación de proporciones con  $\chi^2$  cuadrada.

con y sin afección. Los marcadores descritos incluyen calcio sérico, fósforo sérico y fosfatasa alcalina sérica (Cuadro 2).

Al comparar los tratamientos médicos en los pacientes de acuerdo al grupo de estudio se encontró uso de corticoide prolongado más frecuente en prematuros con enfermedad ósea metabólica comparado con niños sin la enfermedad, resultados similares se observaron con el uso de sedación prolongada. En todos los pacientes se manejó lactancia mixta materna y fórmulas lácteas, aunque para el inicio de la lactancia trófica obligadamente fue a través de fórmula materna (Cuadro 3).

Se determinaron los padecimientos asociados a la presencia de enfermedad ósea metabólica del prematuro, sobresaliendo por su significancia estadística la displasia broncopulmonar, sobre todo en estadios severos, sepsis neonatal, prin-

**Cuadro 2.** Niveles séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en los pacientes con enfermedad ósea metabólica del prematuro de acuerdo al grupo de peso

<b>Variable</b>	<b>EOMP Presente (n = 58)</b>	<b>EOMP Ausente (n = 62)</b>	<b>Valor p</b>
Peso al nacimiento de menor 1,000 gramos			
Calcio sérico, mg/dL. Media $\pm$ DE	8.4 $\pm$ 0.9	9.1 $\pm$ 0.8	0.04
Fósforo sérico, mg/dL. Media $\pm$ DE	1.7 $\pm$ 0.7	4.1 $\pm$ 1.41	0.03
Fosfatasa alcalina, UI/L. Media $\pm$ DE	992 $\pm$ 77	342 $\pm$ 149	0.03
Peso al nacimiento de 1001-1500 gramos			
Calcio sérico, mg/dL. Media $\pm$ DE	8.8 $\pm$ 0.27	9.8 $\pm$ 1.2	0.08
Fósforo sérico, mg/dL. Media $\pm$ DE	2.2 $\pm$ 0.46	4.2 $\pm$ 1.5	0.05
Fosfatasa alcalina, UI/L. Media $\pm$ DE	943 $\pm$ 18.5	356 $\pm$ 156	0.04

EOMP: enfermedad ósea metabólica del prematuro; mg/dL: miligramos por decilitro; UI/L: Unidades internacionales por litro; DE: desviación estándar. Comparación de medias con *t* de Student.

cipalmente neonatos con mas de tres eventos infecciosos (Cuadro 4).

Para calcular la posibilidad de presentar enfermedad ósea metabólica del prematuro de acuerdo a las variables estudiadas se calculó la razón de momios (OR). Encontramos la posibilidad de presentarse en los recién nacidos con un peso  $\leq$  1,000 gramos de 4.64 veces, grados moderados o severos de displasia broncopulmonar 3.13 veces. 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 y corticoides 9.5 veces más de probabilidad de enfermedad ósea metabólica del prematuro (Cuadro 5).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio describimos las características principales de pacientes prematuros menores

**Cuadro 3.** Comparación de los tratamientos médicos en los pacientes con y sin enfermedad ósea metabólica del prematuro en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

	EOMP Presente (n = 58)	EOMP Ausente (n = 62)	Valor p
Uso de diurético de asa prolongado, frecuencia, (%)	7 (12)	12 (20)	0.274
Uso de metilxantina prolongado, frecuencia, (%)	36 (62)	40 (64)	0.781
Uso de corticoides prolongado, frecuencia, (%)	14 (25)	2 (4)	0.002
Uso de sedación prolongado, frecuencia, (%)	10 (17)	3 (5)	0.028
Uso de nutrición parenteral prolongada, frecuencia, (%)	58 (100)	54 (87)	0.160
Administración de asa, días, media $\pm$ DE	4 $\pm$ 3	3 $\pm$ 3	0.426
Administración de metilxantinas, días, media $\pm$ DE	23 $\pm$ 7	20 $\pm$ 10	0.087
Administración corticoides sistémico, días, media $\pm$ DE	4 $\pm$ 3	1 $\pm$ 2	0.038
Administración de sedación, días, media $\pm$ DE	6 $\pm$ 4	3 $\pm$ 2	0.041
Administración de NPT, días, media $\pm$ DE	30 $\pm$ 8	25 $\pm$ 10	0.168
Inicio de nutrición parenteral total, días, media $\pm$ DE	3 $\pm$ 1.5	3 $\pm$ 1.0	0.456
Inicio de nutrición enteral trófica	9 $\pm$ 2.3	8 $\pm$ 2.1	0.534

EOMP: enfermedad ósea metabólica del prematuro; DE: desviación estándar; NPT: nutrición parenteral total. Comparación de medias con *t* de Student, comparación de proporciones con  $\chi^2$  cuadrada.

de 37 semanas de gestación y con peso menor de 1,500 gramos al nacer, de los cuales a 58 se les diagnosticó enfermedad ósea metabólica. Se estudiaron prematuros con peso adecuado para la edad gestacional y prematuros con retraso en el crecimiento intrauterino debido a que ambos grupos tienen riesgo. El desarrollo de la enfermedad en pacientes con retraso en el crecimiento intrauterino sugiere que la lesión crónica a la placenta puede limitar la transferencia de fosfato, debido a alteración de la conversión de la vitamina D en 1,25-dihidrocolecalciferol.<sup>6</sup>

El diagnóstico de enfermedad ósea metabólica del prematuro puede realizarse por medio de

**Cuadro 4.** Comparación de los padecimientos de los pacientes con y sin enfermedad ósea metabólica del prematuro en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

	EOMP Presente (n = 58)	EOMP Ausente (n = 62)	Valor p
Displasia broncopulmonar, frecuencia, (%)	58 (100)	37 (60)	0.000
Grado de displasia broncopulmonar			
Leve, frecuencia, (%)	1 (2)	7 (11)	0.048
Moderada, frecuencia, (%)	29 (50)	15 (24)	
Severa, frecuencia, (%)	29 (50)	15 (24)	
Sepsis, frecuencia, (%)	55 (95)	48 (77)	0.006
Número de eventos de sepsis			
Ninguno, frecuencia, (%)	3 (5)	7 (11)	0.046
Uno, frecuencia, (%)	8 (14)	10 (16)	
Dos, frecuencia, (%)	11 (19)	15 (24)	
Tres, frecuencia (%)	36 (62)	20 (32)	

EOMP: enfermedad ósea metabólica del prematuro. Comparación de proporciones con  $\chi^2$  cuadrada.

**Cuadro 5.** Análisis bivariado de asociación de los principales factores de riesgo con enfermedad ósea metabólica del prematuro en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

	Razón de momios (OR)	IC (95%)
Sexo masculino	1.01	0.49–2.08
Peso al nacimiento		
Peso 1,001-1,500 gramos $\leq$ 1,000 gramos	0.21	0.09–0.46
Retraso en el crecimiento intrauterino	4.64	2.13–10.10
Grado de displasia broncopulmonar	1.13	0.28–4.46
Leve	0.13	0.01–1.15
Moderada	3.13	1.44–6.81
Grave	3.13	1.44–6.11
Sepsis	5.34	1.44–19.73
Número de eventos de sepsis		
Un evento	0.83	0.30–2.27
Dos eventos	0.73	0.30–1.76
Tres eventos	3.43	1.62–7.28
Corticoide prolongado	9.54	2.06–44.16
Sedación prolongada	4.09	1.06–15.73

OR: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

datos clínicos, radiológicos, bioquímicos, así como por medición de la densidad mineral ósea, análisis post mortem, análisis de la composición



mineral y ultrasonografía cualitativa.<sup>20-22</sup> Los niveles altos de fosfatasa alcalina y fosfato sérico disminuidos presentan 100% de sensibilidad y 70% de especificidad para el diagnóstico de enfermedad ósea metabólica del prematuro.<sup>23,24</sup> Existe una falta de consenso en cuanto a detección de la enfermedad. Según Kelly A y su grupo<sup>25</sup> el diagnóstico se basa casi universalmente en la elevación de la fosfatasa alcalina (58.6%) y el 52% por medio de rayos X. Esto también influenciado por el grado de afección respiratoria por la displasia broncopulmonar.<sup>26</sup>

Vachharajani AJ y sus colaboradores<sup>15</sup> establecen que no existe una prueba específica para el diagnóstico de enfermedad ósea metabólica del prematuro. De acuerdo a Mitchell SM y sus colegas<sup>27</sup> la fosfatasa alcalina, fósforo y calcio séricos se han utilizado tradicionalmente para la pesquisa ya que las radiografías estándar muestran evidencia de osteopenia sólo hasta que la densidad ósea está disminuida significativamente. Román y su equipo<sup>28</sup> realizaron un estudio prospectivo donde compararon fosfatasa alcalina, calcemia y fosfatemia en 10 prematuros de 28 a 30 semanas de gestación con un grupo control de 10 niños de 36 a 37 semanas de gestación. En nuestro estudio utilizamos calcemia, fosfatemia y fosfatasa alcalina sérica como marcadores bioquímicos para establecer el diagnóstico oportuno antes de que la enfermedad ósea metabólica del prematuro resultara sintomática.

En nuestro país un estudio publicado en 2013 por Tapia-Rombo C y sus colaboradores<sup>29</sup> concluyó que alrededor de la tercera semana de vida extrauterina es el momento en que se presenta la osteopenia en prematuros. Similar a los resultados de Tapia-Rombo, la edad de presentación de enfermedad ósea metabólica del prematuro resultó más temprana en nuestro estudio, a partir de la tercera a la octava semanas de vida. A diferencia de lo generalmente reportado en otros

estudios internacionales, donde el momento de la aparición de la enfermedad es más tardía, entre la sexta y la doceava semanas de vida.<sup>7</sup> Estos resultados pueden relacionarse a la falta de control de los factores predisponentes en nuestro país, a diferencia de otros más desarrollados en los que la invasión y estancia hospitalaria de los prematuros es mucho menor. Por tal motivo, en contraste a lo establecido por Abrams SA<sup>30</sup> y su sugerencia de realizar determinación de marcadores bioquímicos en pacientes de riesgo a partir de la cuarta o quinta semanas postnatales, nosotros proponemos el escrutinio a partir de la tercera semana de vida en países con nivel de desarrollo en salud similar al nuestro.

En nuestro estudio incluimos a prematuros, con peso igual o inferior a 1,500 gramos al nacer y con edad gestacional menor de 37 semanas, debido a que los pacientes con restricción de crecimiento intrauterino también tienen riesgo de enfermedad ósea metabólica del prematuro. La frecuencia encontrada fue de 48%, siendo similar al 30% informado por otros autores como Mitchell SM y sus colaboradores.<sup>27</sup> En nuestra población en el grupo con peso al nacer menor de 1,000 gramos encontramos un 67% con enfermedad ósea metabólica del prematuro y 30% con peso de 1,001-15,00 gramos. Lo anterior es comparable con lo publicado por Bozzetti y Tagliabue<sup>31</sup> quienes encontraron enfermedad ósea metabólica del prematuro hasta en más de 55% de los recién nacidos  $\leq$  1,000 gramos y en 23% de los menores de 1,500 gramos, especialmente frecuente en los recién nacidos menores de 28 semanas de gestación. También es importante señalar que en los países desarrollados la incidencia es difícil de estimar debido a que ha disminuido considerablemente como consecuencia de la mejoría en el manejo nutricional, nutrición parenteral agresiva temprana, inicio de alimentación enteral temprana y cambios en las fórmulas nutricionales, así como por los cambios en la práctica clínica, como la disminución de

parálisis para la ventilación mecánica o el aumento de la ventilación no invasiva.<sup>15</sup> Lo anterior nos hace considerar la posibilidad de que en nuestro país la enfermedad ósea metabólica del prematuro sea subdiagnosticada debido a que suele ser asintomática y se pasa por alto con frecuencia.<sup>32</sup>

En nuestro estudio encontramos que los recién nacidos prematuros  $\leq 1,000$  gramos presentan una probabilidad mayor de enfermedad ósea metabólica del prematuro, este hallazgo es comparable con lo comentado por Mitchell y su grupo<sup>27</sup> quienes realizaron una cohorte de 113 pacientes para determinar la relación entre el peso al nacimiento y los niveles máximos de actividad de fosfatasa alcalina en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer concluyendo que el peso al nacer es inversamente proporcional al nivel de fosfatasa alcalina y presencia de hallazgos radiográficos de enfermedad ósea metabólica del prematuro. Vachharajani y su equipo<sup>15</sup> de igual manera informan que el peso bajo al nacer predispone a una deficiencia mineral debido a un incremento en los requerimientos nutricionales para el crecimiento.

La condición de riesgo más frecuentemente asociada con enfermedad ósea metabólica del prematuro resultó ser la presencia de tres eventos de sepsis y, en el grupo de pacientes de 1,001-1,500 gramos el uso de sedación prolongada. En cambio Vachharajani y sus colaboradores<sup>15</sup> informaron el aspecto nutricional (deficiencia de fósforo) como la principal causa para desarrollar enfermedad ósea metabólica del prematuro, y el uso de corticoesteroides, furosemide y metilxantinas como factores predisponentes que la exacerbaban por movilización de calcio del hueso ocasionando disminución de la densidad ósea. Acorde con nuestros resultados solo el uso prolongado de sedación y de corticoide se relacionó directamente con enfermedad ósea metabólica del prematuro probablemente secundaria a la falta de estimu-

lación mecánica y a la supresión de la actividad osteoblástica. Por lo que el papel de la estimulación mecánica para promover el crecimiento del hueso, contenido mineral y el desarrollo muscular no puede ser pasado por alto.<sup>33</sup>

Otro hallazgo contrastante a lo establecido por la literatura es la ausencia de relación entre la edad gestacional al nacer y el sexo con la enfermedad ósea metabólica del prematuro en nuestra población, debido a que Vachharajani y su grupo<sup>15</sup> consideran como factores de riesgo el grado de prematuridad y el sexo masculino.

Los niveles bajos de vitamina D al nacimiento son otro factor de riesgo reportado por Hitrova S y sus colegas.<sup>34</sup> La determinación de hormona paratiroidea también es de utilidad para la monitorización de enfermedad ósea metabólica del prematuro.<sup>34,35</sup> Cabe señalar que en nuestro estudio tuvo la limitación que no se realizaron dichas determinaciones.

Por último, no se encontraron efectos de la estimulación trófica enteral con leche materna con respecto a los niveles de marcadores bioquímicos estudiados, probablemente debido al inicio tardío de la misma (8-9 días). A diferencia de los resultados reportados en la cohorte realizada por Fewtrell MS,<sup>19</sup> donde se reporta un efecto positivo respecto a un mayor tamaño del esqueleto y del contenido mineral óseo.

Una limitación importante de nuestro estudio es que la terapia donde se llevó a cabo es un servicio de referencia de otras unidades hospitalarias que cuentan con menos recursos para el manejo de los prematuros y que tienen suficientes factores de riesgo para desarrollar complicaciones más graves a edad temprana. Otra limitación es que el estudio es un abordaje transversal del problema, no se realizó estudio de seguimiento por lo que el comportamiento de la enfermedad puede verse limitado.





Nuestros resultados, a pesar de las limitaciones comentadas previamente, pueden ser de gran utilidad para mejorar el pronóstico que los bebés prematuros tienen. Estos resultados alertan sobre la necesidad de un abordaje más integral en el paciente de alto riesgo no sólo en el aspecto nutricional, sino en el manejo menos invasivo que favorezca un desarrollo físico y psicomotor muy cercano a un niño de término (*catch-up growth*).

## CONCLUSIONES

En conclusión nuestros resultados sugieren como población de riesgo para desarrollar enfermedad ósea metabólica del prematuro a pacientes prematuros con peso al nacimiento  $\leq 1,000$  gramos y con eventos repetidos de sepsis, así como a los prematuros de 1,001-1,500 gramos con administración de sedación mayor de 7 días y uso de corticoide mayor de 5 días. Dado que los recién nacidos prematuros menores de 1,500 gramos y hospitalizados en terapia intensiva neonatal son población de alto riesgo proponemos realizar determinación de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina a partir de la tercera semana de vida para la detección oportuna de la enfermedad ósea metabólica del prematuro.

## Agradecimientos

Agradecemos al personal de la División de Neonatología del Hospital de Pediatría y al personal directivo del Departamento de Educación. Muy en especial a la Lic. Jacive Jiménez Hernández y al Lic. Manuel Casillas Santiago por sus aportes para este trabajo.

## REFERENCIAS

- Unidad Neonatal. Departamento de Pediatría. Unidad Neonatal. Hospital Británico. Osteopenia del prematuro. *Arch Pediatr Urug*. 2006;77:290-2.
- Litmanovitz I, Dolfín T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Shainkin-Kestenbaum R, et al. Early Physical Activity Intervention Prevents Decrease of Bone Strength in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2003;112:15-9.
- Lewis PR. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, 8a ed. Philadelphia, EUA: Hartcourt, 2005, pp.1364-6.
- Huttner KM. Enfermedad ósea metabólica de la prematuridad. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. *Manual de cuidados neonatales*, 4a ed. Barcelona, España: Masson, 2005, pp. 682-5.
- Narbona E, García D, García JL, Galdó G, Maldonado J. Cambios en la mineralización ósea de los niños nacidos a término y prematuros en los primeros cuatro meses de vida. *Acta Pediatr Esp*. 1995;53:641-47.
- Harrison C, Gibson A. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F272-F275.
- Yeşiltepe MG, Kirmızibekmez H, Özsü E, Er I, Hatun S. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Report of Four Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(2):111-115.
- King-woon SO, Pak-cheung NG. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Current Paediatrics*. 2005;15:106-13.
- Taeusch HW, Yogman MW. *Follow-up management of the high-risk infant*. Little, Brown. Boston, EUA, 1987. pp. 83-97.
- 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.
- Rohana J, Hasmawati J, Zulkifli SZ. Risk factors associated with low bone mineral content in very low birth weight infants. *Singapore Med J*. 2007;48:191-94.
- Ministerio de Salud de Chile. *Guías Nacionales de Neonatología. Enfermedad óseo-metabólica del prematuro*. Comisión Nacional de Seguimiento de Prematuros. Santiago, Chile, 2005. pp. 119-23.
- Taeusch W, Avery M. Osteopenia de los prematuros. In: Avery M, eds. *Compendio de neonatología*, 7a ed. Madrid, España: Harcourt, 2001, pp. 437-8.
- Bertocci LA, Mize CE, Uauy R. Muscle phosphorus energy state in very-low-birth-weight infants: effect of exercise. *Am J Physiol*. 1992;262:289-94.
- Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Neo Reviews*. 2009;10:402-11.
- Llanos MA, Mena NP, Uauy DR. Tendencias actuales en la nutrición del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75:107-21.
- Zerpa MY, Paoli VM. Actualización diagnóstico-terapéutica del raquitismo. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2004;2:2-9.
- Nolla J. *Enfermedades óseas*. Sociedad Española de Reumatología. Masson. Barcelona, España, 1997. pp. 21-23.

19. Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):1870S-1873S.
20. Wilson SJ, Román NA, Beca IJ, Cortes EJ, Amaral PH, Morales KB, et al. Osteopenia de niños nacidos antes de término: Evaluación mediante densitometría ósea. *Rev Chil Pediatr.* 1993;64:89-93.
21. Rubinacci A, Moro EG, Boehm G, Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:307-15.
22. Hernández CM, Talesnik GE, García BC, Reyes GM. Enfrentamiento clínico de la osteoporosis en el niño. *Rev Chil Pediatr.* 2003;74:568-77.
23. Backstrom MC, Kouri T, Kuusela AL. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Pediatr.* 2000;89:867-73.
24. Tinnion RJ1, Embleton ND. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012;97:157-63.
25. Kelly A, Kovatach K, Garber S. Metabolic Bone Disease Screening Practices Among U.S. Neonatologists *Clin Pediatr.* 2014;53:1077-1083.
26. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
27. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr.* 2009;29:9-47.
28. Román NA, Wilson SJ, Beca IJ, Cortés EJ, Polette BV, Espindola AAM. Fosfatasa alcalinas en el estudio de la osteopenia del prematuro. *Rev Chil Pediatr.* 1993;64:359-63.
29. Tapia-Rombo CA, Villalobos-Granja KP, Ramírez-Pérez J, Uscanga-Carrasco H, Robles-Espinosa LA. Aparición de la osteopenia en recién nacidos de pretérmino en un servicio de neonatología. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70(6):432-440.
30. Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1676-83.
31. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr.* 2009;35:20.
32. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1989;64:902-9.
33. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology.* 2014;85e91.
34. Hitrova S, Slancheva B, Popivanova A, Vakrilova L, Pramatárova T, Emilova Z, et al. Osteopenia of prematurity-prophylaxis, diagnostics and treatment. *Akush Ginekol (Sofia).* 2012;51(7):24-30.
35. Lothe A, Sinn J, Stone M. Metabolic bone disease of prematurity and secondary hyperparathyroidism. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2011;550-553.