





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA  
SUBESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

**ESTUDIO ALEATORIZADO CON DOS ESQUEMAS  
DIFERENTES DE VITAMINA D EN RECIÉN NACIDOS CON  
PESO MENOR DE 1500 GRAMOS Y SU EFECTO EN LA  
OSTEOPENIA DEL PREMATURO.**

**DRA. KAREN NALLELY DELGADO VALDEZ**

DIRECTOR CLÍNICO  
DRA. MA. VICTORA LIMA ROGEL  
NEONATÓLOGA  
MAESTRÍA EN BIOLOGIA MOLECULAR

DIRECTOR METODOLÓGICO  
DR. FRANCISCO JESÚS ESCALANTE PADRÓN  
NEONATÓLOGO  
DOCTORADO EN EDUCACIÓN

ASESOR CLÍNICO  
DRA. ANA RUTH MEJÍA ELIZONDO  
NEONATÓLOGA  
MAESTRÍA EN EDUCACIÓN

ASESOR CLÍNICO  
DR. FRANCISCO GOLDARACENA OROZCO  
ENDOCRINÓLOGO PEDIATRIA

SAN LUIS POTOSÍ, FEBRERO 2021





## RESUMEN

**Introducción:** La osteopenia del prematuro, se caracteriza por la desmineralización ósea por alteración en los niveles de calcio y fósforo en los recién nacidos prematuros.

**Objetivo principal:** Conocer el efecto en la osteopenia del prematuro, de dos esquemas diferentes de vitamina D en recién nacidos con peso menor a 1500 gramos.

**Diseño de estudio:** Prospectivo, aleatorizado no cegado.

**Análisis estadístico:** El cálculo de la muestra se realizó con el modelo de regresión lineal: osteopenia prematuro~ dosis de vitamina D (400/800UI). Se realizó un análisis descriptivo de las variables, en el cual las continuas se expresaron como promedio ( $\pm$  desviación estándar) o mediana [rango IQ] de acuerdo con la distribución de las variables, y las categóricas como porcentajes. Para el análisis inferencial t de Student o U de Mann Whitney de acuerdo con la distribución. Para la comparación bivariada se utilizó la t de Student o U de Mann Whitney para las variables continuas, de acuerdo con pruebas de normalidad. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se realizó análisis de regresión lineal multivariado. Se consideró  $p < 0.05$  como significativa.

**Resultados:** 42 prematuros. Aleatorizados 400UI u 800UI de vitamina D. A las tres semanas diferencia en los niveles de fósforo,  $p=0.019$ . Analizamos nivel vitamina D las 3 semanas de vida,  $<30$  ng/mL, 100 % (21/21) grupo 400 UI, y 71.4% (15/21) grupo de 800 UI. Valores  $<30$  ng/mL OR para osteopenia 2.4, IC 95% (1.63-3.53),  $p=0.02$ .

**Conclusiones:** Cuando los niveles de 25 hidroxí vitamina D a las tres semanas de vida y de estar recibiendo vitamina D dosis de 400 a 800 UI, se encuentran por debajo de 30 ng/mL el riesgo de osteopenia del prematuro, incrementa 2.4 veces. Los niveles de fósforo a las tres semanas de vida pueden servir como un predictor del osteopenia del prematuro. Los prematuros de muy bajo peso (menores de 1500g), deben recibir de 800 a 1000 UI de vitamina D desde el nacimiento.



## **DEDICATORIAS**

A mis padres, porque cada uno de mis logros se los debo a ustedes y por su apoyo incondicional.

A mis hermanos, que me motivaron a seguir adelante y siempre confiaron en que lo lograría.

A mis abuelos, que me hubiera gustado que estuvieran presentes en este logro.



## **RECONOCIMIENTOS**

Para la realización de este trabajo se contó con el apoyo de laboratorio del Hospital Central “ Dr. Ignacio Morones Prieto”.



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Ma. Victoria Lima por brindarme sus conocimientos y apoyo en todo momento.

Doy gracias al Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón por su dedicación, entrega, ha sido un privilegio poder contar con su guía.

A la Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo por ayudarme a concluir este proyecto.

Al Dr. Francisco Goldaracena Orozco por su apoyo en el desarrollo de este proyecto.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	I
DEDICATORIAS .....	II
RECONOCIMIENTOS.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
AGRADECIMIENTOS .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
ANTECEDENTES. ....	1
JUSTIFICACIÓN. ....	1
HIPÓTESIS. ....	12
OBJETIVOS. ....	13
SUJETOS Y MÉTODOS. ....	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	14
ÉTICA.....	18
RESULTADOS. ....	19
DISCUSIÓN. ....	32
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN. ....	32
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA. ....	35
ANEXOS. ....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>



## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Factores de riesgo para Osteopenia del prematuro.....	3
Cuadro 2. Variables en el estudio.....	15,16
Cuadro 3. Variables demográficas, clínicas y de laboratorio de acuerdo a dosis de vitamina D.....	23,24,25
Cuadro 4. Patología neonatal, de acuerdo con la dosis de vitamina D.....	25,26
Cuadro 5. Variables demográficas, clínicas y de laboratorio de acuerdo a la presencia de osteopenia por datos radiológicos a las 3 semanas de vida...26,27,28	
Cuadro 6. Patología neonatal, en recién nacido con osteopenia radiológica a las 3 semanas.....	28
Cuadro 7. De contingencia Vitamina D menor a 30 ng/mL a las 3 semanas * Dosis de vitamina D.....	30
Cuadro 8. Análisis de regresión lineal múltiple para predecir Osteopenia (Niveles de FA a las 3 semanas.....	31

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos relacionados con osteopenia del prematuro o enfermedad metabólica ósea.....	4
--	---

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Niveles de Fósforo, 3 semanas de vida en prematuros con y sin osteopenia.....	31
--	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatales

**SDG:** Semanas de gestación

**OP:** Osteopenia del Prematuro

**PTH:** Paratohormona

**CaSR:** Receptores de detección de calcio

**FGF23:** Fibroblasto 23

**PTHrP:** Proteína relacionada con PTH

**OH:** Hidroxilasa

**FA:** Fosfatasa alcalina

**DBP:** Displasia broncopulmonar

**UI:** unidades

**mOsm:** miliosmol

**mmol:** milimol

## LISTA DE DEFINICIONES

**Calcio ionizado:** Es el calcio que no está adherido a las proteínas. También se denomina calcio libre.

**Paratohormona:** Es una hormona peptídica secretada por la glándula paratiroidea que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y fósforo.

**Fosfatasa alcalina:** es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados.

**Vitamina D:** También denominada calciferol, la vitamina D es una de las vitaminas liposolubles imprescindibles para la formación normal de los huesos y de los dientes y para la absorción del calcio a nivel intestinal.

## ANTECEDENTES.

### **Definición.**

La osteopenia del prematuro, también llamada enfermedad metabólica del prematuro se caracteriza por la desmineralización ósea en los recién nacidos prematuros, de diversos grados de severidad<sup>1,2</sup>, en algunos casos puede conducir a fracturas óseas en los huesos largos durante la manipulación de rutina de estos bebés. La incidencia de la enfermedad es difícil de cuantificar con exactitud debido a la diferencia en la terminología y a las diferencias en los criterios diagnósticos<sup>3</sup>.

### **Incidencia.**

La incidencia de la osteopenia del prematuro (OP), de acuerdo con los criterios radiológicos, ha disminuido por el manejo integral del prematuro y especialmente por los avances en la nutrición que incluyen el uso de fórmulas especiales para estos pacientes y la adición de fortificadores de la leche humana, ambos enriquecidos con calcio y fósforo. En el año 1987 se reportaban frecuencias de 50% comparado con 15% en el 2009. Se observa con mayor frecuencia en recién nacidos <28 semanas de gestación y ocurre en el 16-40% de los prematuros de muy bajo peso al nacer (<1500 g) y en los de extremadamente bajo peso (<1000 g), con un pico a 4-8 semanas de edad postnatal<sup>4,5</sup>. La incidencia de osteopenia neonatal se relaciona de manera inversa con la edad gestacional y el peso corporal. Un 30% de los prematuros con peso menor a 1000 gramos, tienen OP y este se incrementa en los menores de 28 semanas de gestación<sup>6,7,8</sup>. La etiología de la enfermedad metabólica del prematuro radica en un inadecuado aporte de calcio y fósforo necesarios para la mineralización ósea *in útero* y el incremento en la resorción ósea después del nacimiento. Durante la vida fetal, la acreción ósea es máxima durante el tercer trimestre, específicamente en las semanas 32-36 de gestación, con una acreción de calcio estimada de 100 a 130 mg/kg por día y de fósforo de 60-70 mg/kg de peso corporal fetal por día<sup>9</sup>. Diversos factores contribuyen a la enfermedad metabólica ósea en el periodo postnatal, primero es difícil mantener un adecuado



aporte de estos minerales y en un gran número de prematuros se utilizan medicamentos que interfieren con la acreción o incrementan su resorción como los esteroides y diuréticos. Estos fármacos son usados ampliamente en los recién nacidos prematuros y se asocian con alteración en el crecimiento por la reducción en la formación ósea e incremento en la resorción<sup>10</sup>. Así mismo la inmovilización postnatal, la falta de exposición solar y la deprivación de estrógenos contribuye a la desmineralización ósea. Otros factores como la pérdida del suministro de estrógeno placentario influyen también a la desmineralización del esqueleto. La edad gestacional y el peso al nacer han sido identificados como los factores de riesgo independiente con más peso para OP.

**Prematurez.** El bajo peso al nacimiento, debido tanto a la prematurez, como a la insuficiencia placentaria, resulta en un transporte activo placentario reducido de minerales, por lo anterior, a todos los recién nacidos menores de 1500 gramos debe realizarse tamiz para la osteopenia del prematuro<sup>11</sup>.

**Nutrición parenteral.** Se ha demostrado que en aquellos recién nacidos que reciben nutrición parenteral por más de 3-4 semanas, la osteopenia del prematuro es más frecuente, debido a las limitaciones del aporte de calcio y fósforo secundarios a la precipitación y al contenido elevado de aluminio en la nutrición parenteral.<sup>12,13,14,15</sup>.

**Enterocolitis necrosante.** La enterocolitis necrosante se ha establecido como un factor de riesgo para osteopenia del prematuro debido a la pobre absorción mineral secundaria a la alteración en la función de absorción intestinal<sup>3,18</sup>, como puede observarse en el Cuadro 1.

Cuadro1. Factores de riesgo para Osteopenia del prematuro

Prematurez	Pérdida de la mineralización máxima <i>in útero</i> , por nacimiento previo a la acreción adecuada en el último trimestre.
Bajo peso al nacer	Asociado a insuficiencia placentaria, reducción del transporte placentario activo de minerales en el útero.
Pérdida de estrógenos maternos	Aumento en la formación de osteoclastos y resorción ósea.
Actividad mecánica reducida	El aumento de la resorción ósea produce reducción de la estimulación mecánica y la deformación.
Nutrición parenteral	Las limitaciones en contenido de calcio y de fosfato debido a la precipitación.
Glucocorticoides	Reducen la absorción intestinal de minerales Efecto directo sobre el hueso (aumento de la resorción ósea y disminución de su formación).
Antiácidos	Reducen absorción intestinal de calcio (neutralización del ácido del estómago).
Diuréticos de asa	Aumento de pérdida de calcio renal (inhibición de la reabsorción de calcio).
Enfermedad pulmonar crónica/ displasia broncopulmonar	Mayores requerimientos de energía comprometiendo el suministro de minerales en los huesos. Mayor prescripción de glucocorticoides y diuréticos de asa.
Enterocolitis necrosante	Periodos prolongados de nutrición parenteral. Función intestinal deficiente. y por lo tanto una mala absorción de minerales.
Suplementación excesiva fosfato	El desequilibrio en la relación calcio: fosfato resulta en hiperparatiroidismo secundario e incremento de la resorción ósea.

Tomado de: Chinoy A; Mughal MZ, Mufhal MZ. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019;104:5:F1-F5<sup>3</sup>.



Por lo que la literatura indica que todos los bebés menores de 27 semanas de gestación o con un peso al nacer inferior a 1000 g tienen alto riesgo de enfermedad metabólica ósea, por esta razón, es recomendable que a todos los niños con un peso al nacer inferior a 1500 gramos se les realice tamiz para OP o enfermedad metabólica ósea.

Jensen et al.<sup>17</sup> analizaron los medicamentos asociados a osteopenia o enfermedad ósea metabólica, se especifican en el Gráfico 1 y se relacionan a su vez con el tiempo de administración, se encontró regresión lineal con IC al 95%, para prednisolona:  $y = 0.0051 (0.0031, 0.0072)$ ,  $p=0.28$ ; hidrocortisona:  $y = 0.0027 (0.0017, 0.0038)$ ,  $p= 0.27$ ; furosemida:  $y = 0.001 (0.0004, 0.0016)$ ,  $p=0.25$ . medicamentos sin significancia estadística: cafeína, clorotiazida, dexametasona, inhibidores de la bomba de protones y sildenafil<sup>1</sup>. Figura 1.

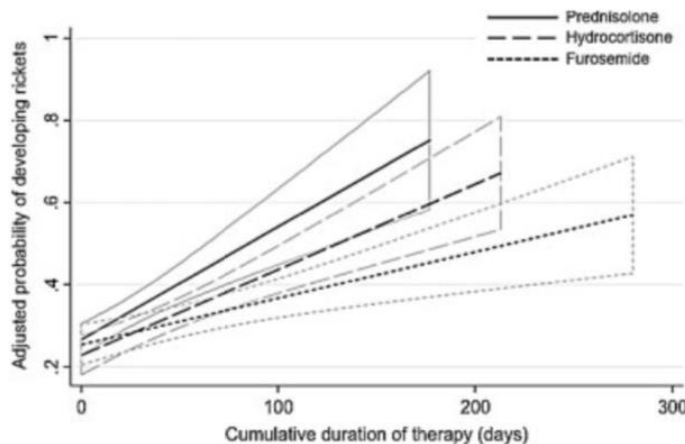


Figura 1. Fármacos relacionados con osteopenia del prematuro o enfermedad metabólica ósea. Tomado de Jansen et al. Am J Perinatol 2016;33:107–113<sup>17</sup>.

### Fisiopatología.

La mineralización ósea comienza durante la fase embrionaria de desarrollo humano, pero la gran parte de este proceso se produce en el tercer trimestre de gestación,



cuando se almacena el 80% del contenido de mineral. A las 25 semanas de gestación, la acumulación de minerales es de aproximadamente 60 mg por día y esto incrementa a más de 300 mg por día entre las semanas 35 y 38. Los osteoblastos producen la matriz ósea orgánica para el depósito de calcio y fosfato, con una expansión progresiva del volumen de hueso a través de un aumento en el espesor trabecular. La función y la actividad de los osteoblastos y osteoclastos están influidas por la disponibilidad de minerales antes del nacimiento. La placenta proporciona calcio, fosfato y magnesio por un transporte activo desde la circulación materna, incluso en presencia de bajos niveles de estos minerales, los riñones y el intestino no son fundamentales para su metabolismo durante la etapa fetal, pero al nacimiento su función es fundamental. Los fetos tienen “hipercalcemia” necesaria para la formación ósea. El gradiente de minerales materno-fetal se asocia con niveles bajos de hormona paratiroidea (PTH), calcitriol y esteroides, los receptores de detección de calcio (CaSR) mantienen a la PTH suprimida en respuesta a los niveles elevados de calcio en suero fetal. El calcitriol fetal está disminuido probablemente por la supresión renal de la enzima fetal 1  $\alpha$ - hidroxilasa que es regulada por los niveles de PTH, del factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF23), los niveles de calcio, fosfato, y el aumento en la actividad de la enzima catabólica 24-hidroxilasa placentaria que cataliza la conversión de 25- OH- vitamina D a 24,25- OH- vitamina D<sup>19</sup>. La calcitonina y proteína relacionada con PTH (PTHrP) se encuentran elevadas en este periodo. La calcitonina se produce en la glándula tiroidea fetal y en la placenta y sus niveles en el feto son el doble de los de la circulación materna. Los niveles elevados de calcitonina favorecen el depósito de minerales. La PTHrP se produce en los condrocitos y células pericondriales y tiene sinergia con la PTH en la regulación fetal de calcio y fosfato<sup>20</sup>. Aunque la gonadotropina coriónica humana placentaria y las gonadotropinas pituitarias fetales pueden estimular la producción de esteroides a nivel de las gónadas, los niveles séricos de testosterona y estradiol permanecen bajos hasta el final de la gestación en ambos sexos. Después del nacimiento, el suministro de minerales a través de la

placenta se interrumpe, al respirar aire ambiente se incrementa el pH sanguíneo y disminuye el calcio ionizado en suero en las primeras 12-24 h. Estos cambios estimulan la remodelación ósea con incremento en la resorción ósea y disminución de su densidad. Los prematuros que nacen antes del tercer trimestre pierden la acreción ósea y son particularmente sensibles a las modificaciones postnatales<sup>19,20</sup>. Al nacimiento, hay un cambio rápido en el ambiente hormonal: el entorno de estrógeno es alto durante la vida fetal y disminuye después del nacimiento, las hormonas calciotrópicas [PTH y 1,25 (OH) 2 D] tienen niveles bajos durante el último trimestre seguido, después del nacimiento, por un aumento de las concentraciones plasmáticas de 1,25 (OH) 2 D que permanecen elevados hasta que el segundo mes de vida. En segundo lugar, aunque la gravedad intrauterina es baja, las estimulaciones mecánicas son más importantes dentro que fuera del útero, los movimientos fetales que el feto realiza contra la pared uterina representan una forma de “ejercicio” que no existe en el período postnatal, en particular en la incubadora. En tercer lugar, el bajo contenido de minerales de la leche humana junto con la ineficiencia de su absorción intestinal fuera del útero contrasta con el aporte placentario de los minerales. Tomados en conjunto, estos acontecimientos conducen a una disminución de la densidad de los huesos largos que podría ser de hasta un 20-30% durante los primeros 6 meses de vida. Los prematuros son particularmente sensibles a los cambios postnatales y a la adaptación deficiente del sistema esquelético<sup>19,20,21</sup>.

**Homeostasis de calcio y fósforo.** El calcio y fosfato están involucrados en múltiples procesos celulares, los huesos proporcionan un almacén para estos minerales. El calcio es predominantemente un ion extracelular y su concentración permanece entre 2,2 mmol/L y 2,7 mmol/L, lo que mantiene procesos biológicos importantes. El fosfato, sin embargo, es predominantemente un ion intracelular, lo que refleja la importancia en el metabolismo intracelular durante la infancia. Existe un equilibrio para mantener el calcio en suero dentro de los niveles normal, no así para el fosfato. La PTH juega un papel importante en la homeostasis del calcio y

fosfato, facilita la conversión de 25-hidroxi-vitamina D a 1,25-dihidroxi-vitamina D (el metabolito activo de la vitamina D), que permite la absorción de calcio y fosfato de la dieta. La deficiencia de vitamina D y/o el aporte inadecuado en la dieta disminuye su absorción lo cual produce calcitopenia, en estas condiciones la PTH moviliza el calcio y fosfato de los huesos y excreta activamente fosfato en la orina. Paradójicamente, en condiciones de calcitopenia leve o moderada, la concentración de calcio en suero se mantiene, mientras que la de fosfato se reduce. El aumento del recambio óseo por resorción ósea eleva la fosfatasa alcalina. Sin embargo, la baja ingesta dietética de fosfato o el aumento de fosfato urinario (fosfaturia), como se ve en los trastornos tubulares renales, reduce la concentración de fosfato en suero<sup>21</sup>.

La disminución de la concentración sérica de fosfato reduce la apoptosis de condrocitos hipertróficos diferenciados terminalmente en las placas de crecimiento lo que causa disminución de la mineralización manifestándose como raquitismo, tanto por calcitopenia, como por fosfatopenia. En el estado calcitopenico, la PTH elevada conduce a la resorción ósea, que se manifiesta radiológicamente como osteopenia, esto desencadena una serie de cambios como la resorción ósea subperióstica, la reacción perióstica a lo largo de la diáfisis y la desmineralización del esqueleto. Estos cambios coexisten con el hiperparatiroidismo secundario, como consecuencia se reduce significativamente la resistencia ósea lo cual ocasiona fracturas patológicas de huesos largos y costillas ante la mínima manipulación, incluso movilización o cambios posturales<sup>21</sup>.

**Diagnóstico.** Para establecer el diagnóstico de osteopenia del prematuro o enfermedad metabólica ósea, se efectúa tamiz a las 2-3 semanas de vida postnatal con la determinación de FA, calcio y fósforo séricos. La elevación en la actividad de la FA y la hipofosfatemia, están relacionadas con mayor riesgo de osteopenia del prematuro<sup>22,23</sup>. Las cifras de FA que determinan el diagnóstico, no están claramente definidas en la literatura, en algunas series se acepta que FA por encima de 500 IU/l y en otras por encima de 800 IU/l que tiene alta sensibilidad y especificidad<sup>20</sup>.

La hipofosfatemia es un marcador temprano de la alteración en la mineralización y metabolismo óseo, ocurre en el día 7-14 de vida posnatal con niveles de 3.6 mg/dL (1.16 mmol/L en neonatos alimentados con leche materna exclusiva indican un riesgo elevado de OP)<sup>24,25</sup>. Los hallazgos radiológicos se demostraron a una edad gestacional de 30.3 semanas (24.7-33 semanas) y peso promedio 1490g (735-2250 gramos)<sup>26</sup>.

**Datos clínicos.** Inicialmente los síntomas o signos no se manifiestan, sino hasta periodos tardíos. Por lo general, la sospecha inicial es bioquímica, al elevarse la fosfatasa alcalina. Las alteraciones radiológicas ocurren en etapas posteriores y avanzadas e incluyen osteopenia: en la radiografía de huesos se observa corteza delgada, huesos con disminución de densidad y en casos extremos fracturas patológicas. Las características clásicas de raquitismo, en general no se presentan en esta entidad, la incidencia de fracturas es actualmente desconocida, pero se estima en un 17% - 34%. Las fracturas se producen en los huesos largos y en las costillas están presentes en el 7% en prematuros de peso extremadamente bajo (<1000 g). La OP o enfermedad metabólica ósea severa puede dar lugar a dificultad respiratoria por la rigidez excesiva de la pared torácica<sup>27</sup>.

**Diagnóstico diferencial.** Debe hacerse con raquitismo, este puede tener otras etiologías, el raquitismo es secundario a deficiencia de calcio y fósforo en la nutrición, generalmente el diagnóstico es tardío y se acompaña de otras alteraciones como cráneo tabes, fracturas de costillas, acopamiento o imagen de “deshilachado” de las epífisis. Los recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) severa pueden desarrollar raquitismo, en el estudio de Jensen et al en 83 neonatos con DBP, 31% desarrollaron raquitismo<sup>17</sup>.

**Tratamiento.** Si los niveles de PTH están elevados, sugiere deficiencia de calcio, los suplementos de calcio por vía oral ayudan a normalizar a la PTH, fosfato sérico y alfafetoproteína y permite la remisión del raquitismo<sup>28</sup>. Se recomienda para la suplementación de calcio, dosis de 0,5 mmol/kg/día, que puede incrementarse



según la tolerancia a 1 - 1,25 mmol/kg /día en 2-3 dosis. Dosis más altas pueden ser necesarias en aquellos pacientes con enfermedad metabólica ósea severa con niveles muy elevados de PTH y de concentraciones séricas de alfafetoproteína. La dosis se puede reducir si el calcio en suero está por encima del rango normal, pero no debe interrumpirse hasta que los niveles de PTH en plasma se han normalizado. Niveles de calcio sérico por arriba de lo normal, elevan el riesgo de nefrocalcinosis, en presencia de PTH normal o elevada, aunque el riesgo no es significativo ya que la PTH facilita la reabsorción tubular activa de calcio del filtrado glomerular<sup>29</sup>. La PTH elevada en enfermedad metabólica ósea convierte 25-hidroxi-vitamina D en 1,25-dihidroxi-vitamina D y puede causar el agotamiento de 25-hidroxi-vitamina D. La suplementación con vitamina D es necesaria, incluso la administración a dosis altas en casos de su deficiencia / insuficiencia<sup>30</sup>. La evidencia sugiere que la retención de fosfato y la absorción de calcio se optimizan cuando la relación de calcio y fosfato es 1,5: 1 a 1,7: 1 en base mg a mg. Esto debe ser considerado antes de iniciar la administración de suplementos de fosfato, se deberá en cuenta la administración de calcio y fosfato en la nutrición y tener en consideración la suplementación de calcio concurrente para mantener esta relación<sup>31</sup>. Los dos no se deben proporcionar simultáneamente, ya que precipitan y no se absorben. Se ha demostrado que los suplementos de fosfato orales pueden reducir la absorción de calcio. En el estado de calcitopenia, el tratamiento con calcio de alta dosis y la administración de suplementos de vitamina D proporciona calcio adicional para la mineralización ósea y aumenta el calcio ionizado en suero que reduce la concentración de PTH, y de esta manera se invierte la hipofosfatemia, así como la resorción ósea y facilitar la curación del raquitismo. El tratamiento con fosfato por vía oral puede parecer lógico en un escenario cuando la concentración de fosfato en suero es baja. Sin embargo, este se unirá a calcio ionizado para formar un producto de fosfato de calcio, lo que se traduce en una reducción adicional de calcio ionizado, que dará lugar a una mayor elevación de PTH, lo cual empeora el raquitismo. El tratamiento con suplementos de fosfato sin suplementación de calcio

puede agravar la calcitopenia con hiperparatiroidismo secundario y la progresión de la desmineralización ósea<sup>32</sup>.

**Prevención.** Los recién nacidos prematuros requieren aportes más altos de minerales en comparación con los recién nacidos a término. Las recomendaciones para prematuros y recién nacidos de bajo peso al nacer son de 120-200 mg/kg/día de calcio y 60-140 mg/kg/día de fósforo a través de la alimentación enteral. Para la absorción y la retención óptima, es crucial mantener el calcio enteral en proporción al fosfato de 1,5: 1 a 1,7: 1 en base a mg. En los prematuros, el mayor requerimiento de calcio probablemente es debido a la deficiencia en su absorción. Los fortificadores de leche humana y las fórmulas para prematuros están diseñados para proporcionar los requerimientos y cubrir las necesidades de minerales en esta etapa. Para nutrición parental, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) recomienda aportes de calcio de 1.3 - 3.0 mmol/kg/día y fosfato 1,0 a 2,3 mmol/kg/día, con relación molar de calcio: fosfato de 0,8:1 y 1:1 en los primeros días de vida, seguido de 1.3:1 en la etapa de crecimiento de los recién nacidos prematuros. El papel de la vitamina D en la absorción de calcio y fosfato de la dieta específicamente en los recién nacidos prematuros no está claro. En ausencia de pruebas de buena calidad, se recomienda suplementar a los recién nacidos prematuros con vitamina D para mantener las concentraciones 25-hidroxi-vitamina D por encima de 30 ng/ml, la Academia Americana de Pediatría recomienda un aporte oral de 400 UI/día de vitamina D en niños prematuros que pesan menos de 1.500 g, y 200-400 UI/día en recién nacidos prematuros con un peso superior a 1500 g. Esta recomendación es adicional a la vitamina D presente en la leche materna fortificada y la fórmula para prematuros.

El calcio y la homeostasis de fósforo está influenciada por múltiples factores en los recién nacidos prematuros enfermos lo que aumenta el riesgo de enfermedad ósea metabólica. Por tanto, es importante que la nutrición de cada bebé sea



individualizada, tener en cuenta el aporte óptimo de calcio enteral y parenteral y la relación adecuada de fosfato y calcio<sup>32</sup>.

Los requerimientos de minerales deben ser revisados con un control bioquímico regular. La enfermedad metabólica ósea se desarrolla entre las semanas 3 y 12, el control bioquímico debe iniciar a partir de la segunda y tercera semanas de edad esto debe incluir fosfato y calcio, niveles de vitamina D y fosfatasa alcalina.

No hay evidencia en la literatura médica para suplementar rutinariamente con fosfato oral a recién nacidos prematuros, el fosfato por vía oral aumenta el riesgo de hiperparatiroidismo secundario (reducción en suero de calcio ionizado)<sup>32</sup>.



## **JUSTIFICACIÓN.**

En el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, en el año 2019 nacieron 3430 neonatos vivos, ingresaron a neonatología 267, de los cuales 191 (71.5%) fueron prematuros y de estos 79 (41.3%) con peso menor 1500g.

Los prematuros de muy bajo peso tienen alto riesgo de desarrollar osteopenia del prematuro al suprimirse la acreción de calcio y fósforo del último trimestre del embarazo y debido a que pueden requerir nutrición parenteral por tiempo prolongado, nutrición enteral tardía y movilización limitada. Otros factores que contribuyen a la enfermedad metabólica ósea en el periodo postnatal son que un gran número de prematuros utilizan medicamentos que interfieren con la acreción o incrementan su resorción como los esteroides y diuréticos. Estos fármacos son usados ampliamente en los recién nacidos prematuros y se asocian con alteración en el crecimiento por la reducción en la formación ósea e incremento en la resorción<sup>10</sup>. Así mismo la falta de exposición solar y la deprivación de estrógenos contribuye a la desmineralización ósea. La edad gestacional y el peso al nacer han sido identificado como los factores de riesgo independiente con más peso para OP

Por lo cual, la osteopenia del prematuro y sus complicaciones como fracturas de huesos largos impactarán a largo plazo en el crecimiento y desarrollo. La administración de vitamina D es el tratamiento de elección, en este estudio se utilizaron dos esquemas diferentes de vitamina D, para establecer cuál era más efectivo en la prevención de la osteopenia del prematuro.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de dos esquemas diferentes de vitamina D en la osteopenia del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 g?

## **HIPÓTESIS.**

Los prematuros con peso menor a 1500 gramos suplementados con dos esquemas de vitamina D 400 UI vs 800 UI desarrollarán osteopenia del prematuro.

## **OBJETIVOS.**

### Objetivo general

- Conocer el efecto en la osteopenia del prematuro, de dos esquemas diferentes de vitamina D en recién nacidos con peso menor de 1500 g.
- Conocer la frecuencia de osteopenia del prematuro en neonatos con peso menor de 1500 g suplementados con dos esquemas diferentes de vitamina D (400 y 800 UI/día)", se definió osteopenia del prematuro con niveles de fosfatasa alcalina arriba de 500 IU/l.

### Objetivos secundarios

Determinar los niveles de fosfatasa alcalina al nacimiento y a las 3 semanas de vida en recién nacidos con peso menor a 1500 g, suplementados con dos esquemas diferentes de vitamina D )(400 / 800 IU/día).

Determinar los niveles de calcio al nacimiento y a las 3 semanas de vida en recién nacidos con peso menor a 1500 g suplementados con 400 / 800 IU/día de vitamina D.

Determinar los niveles de 25 hidroxí vitamina D al nacimiento y a las 3 semanas de vida en recién nacidos con peso menor a 1500 g suplementados con 400/800 UI/día de vitamina D.

Comparar los niveles de fosfatasa alcalina, calcio y niveles de 25 hidroxí vitamina D a las 3 semanas de vida entre los grupos suplementados con dosis de 400 y 800 UI de vitamina D.

Describir los datos radiológicos en recién nacidos menores de 1500 g con diagnóstico de osteopenia del prematuro.

Describir los datos radiológicos en recién nacidos menores de 1500 g con diagnóstico de osteopenia del prematuro.

## **SUJETOS Y MÉTODOS.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Tipo de estudio Estudio: Prospectivo, aleatorizado no cegado

### **LUGAR Y DURACIÓN.**

Servicio de Neonatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Se incluyeron neonatos prematuros, nacidos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto con peso menor a 1500 gramos suplementados con 400 y 800 UI/día de vitamina D

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **Inclusión**

- Prematuros nacidos en el Hospital Central con peso menor a 1500 g suplementados con 400 UI/800 UI/ día de vitamina D.
- Consentimiento informado, previamente firmado.

#### **Exclusión**

- Prematuros con peso menor a 1500 g con malformaciones congénitas mayores.
- Prematuros que fallecieron
- Prematuros que se trasladaron a otro hospital

## CUADRO 2. VARIABLES EN EL ESTUDIO

Variable dependiente.				
Variables	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
<b>OP</b>	Osteopenia del prematuro, se define como fosfatasa alcalina > de 500 UI/L		IU/l	<b>Dicotómica</b> <b>0 = No</b> <b>1 = Sí</b>
Variables independientes				
<b>Calcio</b>	Elemento básico se encuentra en todos los tejidos. Miembro de la familia de los metales alcalinotérreos	<b>8.4-10.2</b>	<b>mg/dL</b>	<b>Continua</b>
<b>Fósforo</b>	Elemento esencial intracelular, no metal, interviene en varios	<b>2.3-4.7</b>	<b>mg/dL</b>	<b>Continua</b>

	procesos metabólicos			
<b>25 hidroxivitamina D</b>	Prohormona esencial para metabolismo del calcio	<b>&lt; 10 deficiencia grave 10-24 moderada optima 30</b>	<b>ng/mL</b>	<b>Continua</b>
<b>Radiografía de tórax</b>	Estudio de imagenología de tórax para evaluar densidad ósea húmeros	<b>Densidad ósea</b>	<b>Evaluación radiología</b>	<b>Dicotómica 0= No osteopenia 1=osteopenia</b>

**Tipo de muestreo:**

Aleatorizado. Se generaron números aleatorizados

**Cálculo del tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con el modelo de regresión lineal:

*Osteopenia del prematuro ~ dosis de vitamina D (400/800)*

La variable dosis de vitamina D es dicotómica por lo que contribuye con 1 GL, la prevalencia de osteopenia del prematuro en menores de 1500 g se reporta de 48%, por lo que el tamaño de la muestra requerido fue de 40 pacientes, de acuerdo con Peduzzi, Concato y Feinstein.<sup>33</sup> Se aleatorizaron 20 pacientes por grupo.



**Método de aleatorización:** Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos, a un grupo se le administraron 400 UI y al otro 800 UI de vitamina D, la aleatorización se realizó en bloques de tamaño aleatorio, con el programa R version 3.42 y R estudio versión 1.1.383, mediante el paquete blockrand.<sup>34</sup>

Prueba piloto: no aplicó.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

### **Análisis estadístico:**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, en el cual las continuas se expresaron como promedio ( $\pm$  desviación estándar) o mediana [rango IQ] de acuerdo con la distribución de las variables y las categóricas como frecuencia y porcentajes. Posteriormente, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para predecir osteopenia con FA alcalina como variable continua dependiente con nivel de fósforo a las 3 semanas y dosis de vitamina D y días de ventilación como variables independientes. Una  $p \leq 0.05$  se consideró significativa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows (versión 21).<sup>35</sup>

## ÉTICA.

### **Aspectos éticos.**

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación Título 1ero. Capítulo I artículo 17<sup>36</sup> y a las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión en el 2013;<sup>37</sup> nuestra investigación se catalogó como un estudio con riesgo bajo, ya que implicó la toma de muestra de sangre de 1.5 mL a los recién nacidos, al nacimiento y a las tres semanas vida, correspondió a menos del 2% de su volumen circulante. Además, se realizó revisión de los datos de los expedientes médicos mientras permanecieron internados. El estudio no violó los principios éticos establecidos. Adicionalmente se siguieron las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación, Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en el reglamento de la Ley en materia de investigación para la salud referida. El protocolo se aceptó por parte del Comité Académico de la Especialidad de Neonatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, se sometió a autorización de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del mismo Hospital.

Se solicitó la firma de consentimiento informado (**Anexo 1**) a los pacientes para la obtención, resguardo, análisis y posible publicación de los datos de acuerdo a la ley de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados.

La información obtenida se mantiene resguardada y codificada. Para garantizar la confidencialidad de la información, los resultados se reportaron en conjunto, de manera que no será posible identificar individualmente cada uno de los casos.

### **Declaración de conflictos de interés**

Los investigadores del proyecto declaramos no tener ningún conflicto de interés.





## **Plan de trabajo**

De acuerdo con los criterios de selección, cuando se identificó el nacimiento de un prematuro con peso menor a 1500 gramos, se explicó ampliamente el protocolo a los padres del menor y una vez que se obtuvo la firma del consentimiento informado, se procedió a la primera toma de muestra de sangre periférica al nacimiento y la segunda a las tres semanas de vida. Se realizó determinación de fosfatasa alcalina, 25 hidroxí vitamina D, calcio, fósforo, en el laboratorio del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Una vez tomada cada muestra y procesada, se analizaron los resultados de dichas mediciones por pruebas estadísticas y efectuar el diagnóstico.

**Entrevista de datos clínicos:** se tuvo acceso al expediente clínico y se registraron los datos correspondientes para cumplir con los criterios de inclusión. Los datos se almacenaron en una base de datos codificada para asegurar anonimato.

**Colección de las muestras:** Las muestras se obtuvieron por el médico residente del Servicio de Neonatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y los Doctores Ana Ruth Mejía Elizondo, Francisco Jesús Escalante Padrón y Victoria Lima Rogel. Las muestras fueron enviadas al laboratorio del Hospital Central para su proceso. Se tomaron 1.5 ml de sangre por punción venosa al nacimiento y a las tres semanas de vida, para determinar fosfatasa alcalina, niveles de 25 hidroxí vitamina D, calcio y fósforo, así mismo se solicitó una radiografía de tórax para valorar ambos húmeros y evaluar la densidad ósea. Indicando dosis de vitamina D de manera aleatorizada no cegada.

## **Recursos humanos y materiales**

### **Recursos humanos**

Universidad Autónoma de San Luis Potosí: médico residente tesista y médicos del Servicio de Neonatología.

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, es la Institución de Salud vinculada con el desarrollo del proyecto. Participaron en el reclutamiento de los prematuros,



valoración clínica y seguimiento, los residentes del servicio y documentaron la historia clínica de los pacientes, realizaron las notas y antecedentes clínicos de importancia y verificaron la colección de las muestras en los tiempos establecidos.

El Servicio de Neonatología se encargó del seguimiento de los recién nacidos participantes en el estudio, realizó la valoración clínica y seguimiento del recién nacido desde el nacimiento hasta su alta del servicio, así como de la correcta recolección de las muestras, datos clínicos y la custodia y resguardo hasta que se procesaron.

1. Dra. Ma. Victoria Lima Rogel, Especialista en Neonatología, Maestra en Ciencias en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Seguimiento del neonato y colección de muestra de sangre y la elaboración del protocolo, toma de muestras.
2. Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo, Especialista en Neonatología, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Maestra en Educación. Seguimiento del neonato y colección de muestra de sangre y elaboración del protocolo, toma de muestras.
3. Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón, Doctor en Educación, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, elaboración de datos estadísticos, toma de muestras.
4. Dr. Francisco Goldaracena Orozco, Pediatra Endocrinólogo, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, elaboración del protocolo.
5. Residente de Neonatología Dra. Karen Nallely Delgado Valdez. Realizó la recolección de muestras. Obtuvo los datos clínicos de los recién nacidos participantes en el estudio y colaboró en el análisis bioquímico de la cuantificación de 1,25, hidroxí-vitamina D.

### **Recursos materiales**

Se contó con la infraestructura principal para la realización del proyecto y con los recursos materiales necesarios.



**Capacitación de personal:** Todos los participantes en el proyecto desempeñaron tareas afines al área profesional.

**Adiestramiento de personal:** El personal participante del proyecto contó con los conocimientos teóricos y destrezas adecuadas.

**Financiamiento**

Interno: Los investigadores pagaron los estudios que se realizaron.

Externo: No aplica

**No existe conflicto de interés por parte de los investigadores**

## RESULTADOS.

Se incluyeron 42 prematuros, con una media de peso de  $1240 \pm 247g$ , con edad gestacional de 32 SDG (26-34), 81% (34) de las madres de los pacientes prematuros, recibieron esteroides prenatales. Se realizó aleatorización por números generados por computadora para la aleatorización en dos grupos homogéneos a los que se les administraron 400 UI u 800 UI de vitamina D. La incidencia OP a las 3 semanas de vida fue de 54.8% (23/42), se encontró osteopenia difusa leve en el 42.9% (18) de los prematuros, moderada en el 2.4% (1) y severa en el 5% (4). No hubo diferencia significativa en las variables demográficas, en los días ventilación, ayuno, en los días de nutrición parenteral, en los resultados de laboratorio de calcio, magnesio y fosfatasa alcalina. Cuadro 3.

Cuadro 3. Variables demográficas, clínicas y de laboratorio de acuerdo a dosis de vitamina D.

Variable	Vitamina D 400 UI (n=21)	Vitamina D 800 UI (n=21)	p
Peso al nacimiento (g) (Media $\pm$ DE)	1243 $\pm$ 235	1176 $\pm$	0.42 *
Edad gestacional (sem) (mediana; rango)	32 (28-34)	31 (26-34)	0.30 **
Sexo masculino. n (%)	15 (71.4)	15 (71.4)	0.63 ***
Esteroides prenatales. N(%)	16 (76)	18 (86)	0.70 &
Apgar (5 minutos)	9 (8-9)	8 (6-9)	0.22 **
Cesárea	17 (81)	15 (71)	0.17 ***
Días de ventilación	35 (0-77)	45 (3-250)	0.06 **

Mediana (rango)			
Ayuno (días)	2 (1-6)	2 (1-19)	0.057 **
Mediana (rango)			
NPT (días)	10 (4-28)	15 (6-61)	0.16 **
Mediana (rango)			
Días de fototerapia	2 (0-3)	3 (0-3)	0.054**
Mediana (rango)			
Niveles de FA al nacimiento	236 (110-577)	231 (106-385)	0.66 **
Mediana (rango)			
Niveles de FA a las 3 semanas	317 (200-550)	326 (248-679)	0.15 **
Mediana (rango)			
Calcio al nacimiento (mg/dl).	8.1 (6.4-9.7)	7.7 (7-10)	0.36 **
Mediana (rango)			
Calcio a las 3 semanas (mg/dl).	9.2 (8-11)	9 (7-10)	0.67 **
Mediana (rango)			
Niveles de 25 (OH) D al nacer	14.8 (6.6-27.3)	12.9 (6.1-25.7)	0.65 **
Mediana (rango)			
Niveles de 25 (OH) D a las 3 semanas	20.65 ± 5.14	23.39 ± 9.59	0.25 *
Media ± DE			
Niveles de fósforo al nacer	5.23 ± 0.95	5.64 ± 0.63	0.10 *

Media $\pm$ DE			
Niveles de fósforo a las 3 semanas. Mediana (rango)	6.3 (5.6-8.3)	6.3 (2.7-8)	0.23 **
Niveles de magnesio al nacer Mediana (rango)	1.53 (1.38-2.48)	1.76 (1.21-4.4)	0.38 **
Niveles de magnesio a las 3 semanas	1.55 $\pm$ 0.12	1.63 $\pm$ 0.19	0.16 *

\*t de Student; \*\* U de Mann-Whitney; \*\*\* Chi cuadrado; & Prueba exacta de Fisher

En relación con la morbilidad neonatal asociada PCA, DBP, ECN, HIV, sepsis, entre los dos grupos, se encontró que la presencia de conducto arterioso (PCA) fue más frecuente en el grupo que recibió 800 UI de vitamina D (Cuadro 4).

Cuadro 4. Patología neonatal, de acuerdo con la dosis de vitamina D			
Variable	Vitamina D 400 UI (n=21)	Vitamina D 800 UI (n=21)	P
Sepsis n(%)	8 (38.1)	13(61.9)	0.12 *
PCA n(%)	1 (4.8)	10 (47.6)	0.002 *
HIV	2 (9.5)	4 (19)	0.66 **
ECN	2 (9.5)	4 (19)	0.66 **
DBP	12 (57.1)	17 (81)	0.09 *
LRA	0	3 (14.3)	0.23 **

\* Chi cuadrada \*\* Prueba exacta de Fisher

Cuando se compararon las variables demográficas, clínicas y de laboratorio, en el grupo con osteopenia por datos radiológicos, se encontró diferencia significativa en la presencia de fósforo bajo a las 3 semanas de vida (Cuadro 5, Gráfico 1).

Cuadro 5. Variables demográficas, clínicas y de laboratorio de acuerdo a la presencia de osteopenia por datos radiológicos a las 3 semanas de vida.

Variable	Osteopenia n=23	No osteopenia n=19	p
Peso al nacimiento (g) (Media ± DE)	1179 ± 233	1312 ± 250	0.082 *
Edad gestacional (sem) (mediana; rango)	31 (26-34)	32 (29-34)	0.55**
Sexo masculino. n (%)	16 (69.6)	14 (73.7)	0.76 ***
Esteroides prenatales. N(%)	18 (78.3)	16 (84.2)	0.70 &
Apgar (5 minutos)	9 (6-9)	9 (7-9)	0.68**
Cesárea	17 (73.9)	15 (78.9)	1.0 &
Días de ventilación Mediana (rango)	47 (0-250)	34 (0-84)	0.39 **
Ayuno (días) Mediana (rango)	2 (1-19)	2 (1-6)	0.27 **
NPT (días) Mediana (rango)	10 (6-61)	13 (4-24)	0.29 **
Días de fototerapia Mediana (rango)	2 (0-3)	2 (0-3)	0.88**

Niveles de FA al nacimiento Mediana (rango)	218 ±77	266 ± 110	0.10 *
Niveles de FA a las 3 semanas Mediana (rango)	334 (200-679)	316 (210-550)	0.33 **
Calcio al nacimiento (mg/dl). Mediana (rango)	7.7 (7-10)	8 (6.4-9.7)	0.65 **
Calcio a las 3 semanas (mg/dl). Mediana (rango)	9 (7-11)	9.1 (8-10)	0.22 **
Niveles de 25 (OH) D al nacer Mediana (rango)	13.6 (6.8-25.7)	15 (6.5-27.3)	0.76 **
Niveles de 25 (OH) D a las 3 semanas Mediana (rango)	21.9 (12.6-44.9)	20.8 (11-42.5)	0.82 **
Niveles de fósforo al nacer Media ± DE	5.3 ± 0.87	5.5 ± 0.76	0.39 *
Niveles de fósforo a las 3 semanas. Mediana (rango)	5.8 ± 1.3	6.7 ±0.72	0.019 *
Niveles de magnesio al nacer Mediana (rango)	1.6 (1.2-4.4)	1.65 (1.4-3.6)	0.49 **



Niveles de magnesio a las 3 semanas	1.60 ± 0.16	1.58 ± 0.17	0.60 *
-------------------------------------	-------------	-------------	--------

\*t de Student; \*\* U de Mann-Whitney; \*\*\* Chi cuadrado; & Prueba exacta de Fisher

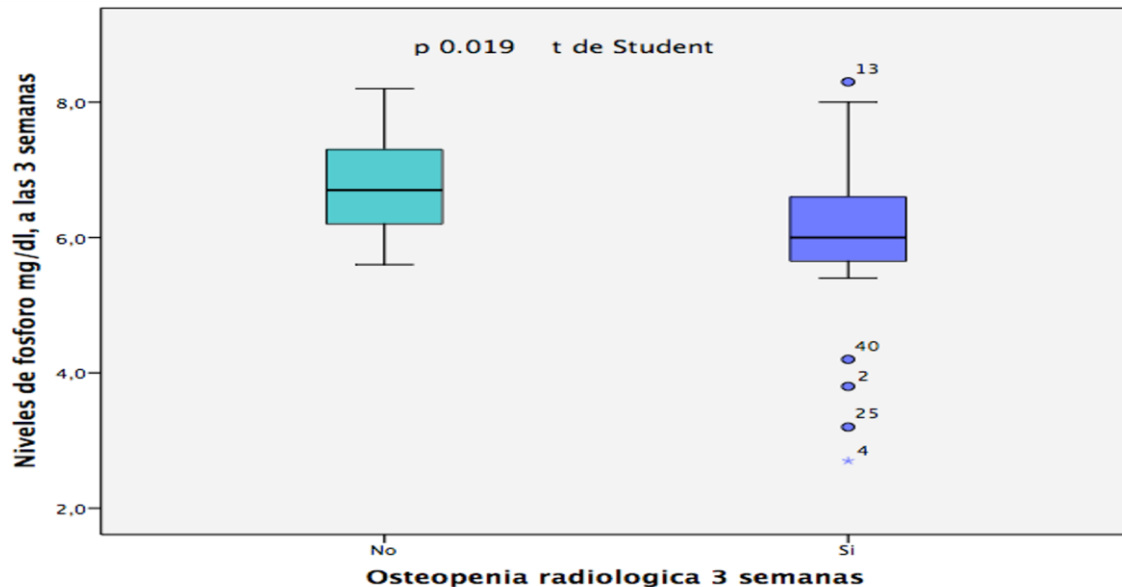


Grafico 1. Niveles de fósforo a las tres semanas de vida pacientes con y sin osteopenia, diferencia significativa p= 0.019.

En cuanto a la patología neonatal, observada en pacientes con y sin osteopenia demostrada por datos radiológicos, no se encontraron diferencias entre los grupos (Cuadro 6).

Cuadro 6. Patología neonatal, en recién nacido con osteopenia radiológica a las 3 semanas			
Variable	Osteopenia (sí) n=23	Osteopenia (no) n=19	P
Sepsis n(%)	10(43.5)	11(57.9)	0.35 *

PCA n(%)	19(39.1)	2 (10.5)	0.075**
HIV	3(13)	3(15.8)	1.0 **
ECN	3(13)	3(15.8)	1.0 **
DBP	16(55.2)	13 (44.8)	0.93 *
LRA	3 (13)	0(0)	0.23 **

\*Chi cuadrada \*\* Prueba exacta de Fisher

Se analizó el nivel de Vitamina D a las 3 semanas de vida, se tomo en cuenta el punto de corte de 30 ng/mL. En el 100 % (21/21) de los recién nacidos del grupo que recibió 400 UI de vitamina D, los nivel estuvieron debajo de 30 ng/mL, mientras que solo el 71.4% (15/24) en el grupo que recibió 800 UI de vitamina D. El OR de 2.4 (IC95% 1.631-3.532), p= 0.02 (prueba exacta de Fisher). Cuadro 7

**Cuadro 7. Tabla de contingencia Vitamina D menor a 30 ng/mL a las 3 semanas \* Dosis de vitamina D**

			Dosis de vitamina D		Total
			400 UI	800 UI	
Vitamina D menor a 30 UI a las 3 semanas	No	Recuento	0	6	6
		% dentro de Vitamina D menor a 30 UI a las 3 semanas	0,0%	100,0%	100,0%
	Sí	% dentro de dosis de vitamina D	0,0%	28,6%	14,3%
		Recuento	21	15	36

Total	% dentro de Vitamina D menor a 30 UI a las 3 semanas	58,3%	41,7%	100,0%
	% dentro de dosis de vitamina D	100,0%	71,4%	85,7%
	Recuento	21	21	42
	% dentro de Vitamina D menor a 30 UI a las 3 semanas	50,0%	50,0%	100,0%
	% dentro de dosis de vitamina D	100,0%	100,0%	100,0%

Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para predecir osteopenia con FA alcalina como variable continua dependiente, nivel de fósforo a las 3 semanas, dosis de vitamina D y días de ventilación como variables independientes.

El ajuste de modelo mediante el coeficiente de determinación mostró un buen grado de predicción ( $r^2 = 0.64$ ,  $p = 0.0001$ ).

El nivel de fósforo a las tres semanas y los días ventilación fue significativo, no así con la dosis de vitamina D (Cuadro 8).

**Cuadro 8. Regresión lineal para predecir osteopenia (niveles de FA a las 3 semanas)**

C0Variable	B	Beta	Valor de t	P
Constante	449		4.65	0.0001



<b>Fósforo a las 3 semanas</b>	<b>-25.3</b>	<b>-0.313</b>	<b>-2.2</b>	<b>0.040</b>
<b>Dosis de vitamina D</b>	<b>10.5</b>	<b>0.56</b>	<b>0.42</b>	<b>0.67</b>
<b>Días ventilación</b>	<b>0.84</b>	<b>0.39</b>	<b>2.69</b>	<b>0.010</b>

## DISCUSIÓN.

La enfermedad metabólica ósea constituye un problema frecuente especialmente en recién nacidos de bajo peso o extremadamente prematuros. La hipofosfatemia es un marcador temprano de la alteración en la mineralización y metabolismo óseo y ocurre en el día 7-14 de vida posnatal. Niveles de fósforo de 3.6 mg/dL de acuerdo a los autores Hung YL, Chen PC, Jeng SF<sup>26</sup>, se asocian con osteopenia del prematuro, dato que coincide con nuestro estudio y se considera como valor predictivo positivo temprano, con una p significativa de 0.019.

No hubo diferencia significativa en variables demográficas, días de ventilación, ayuno, días de nutrición parenteral, calcio, magnesio y fosfatasa alcalina séricos, morbilidad, DBP, ECN, HIV, sepsis, entre los dos grupos. A diferencia de lo reportado en la literatura por Chinoy et al, quienes consideran tales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad metabólica ósea<sup>3</sup>.

Analizamos los niveles vitamina D las 3 semanas de vida, <30 ng/mL, 100 % (21/21) grupo 400 UI, y 71.4% (15/21) grupo de 800 UI, por lo cual proponemos dosis elevadas de vitamina D, coincidimos con algunos de los reportes de la literatura por Steven A., en los que actualmente sugiere iniciar con dosis de 800 UI, e incluso en los últimos reportes (2020-2021) se recomiendan dosis de 1000 UI de vitamina D diariamente<sup>40</sup>.



## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.**

Se pretende en los próximos años continuar los esquemas de vitamina D a dosis de 800 a 1000 unidades.

El ampliar la muestra con más pacientes y de igual forma como en este protocolo correlacionar con más variables como los días de ventilación, sexo, esteroides prenatales.

Investigar otras alteraciones en los minerales y enfermedades del metabolismo óseo, aportará nuevos marcadores para la evaluación de la osteopenia del prematuro.



### **CONCLUSIONES.**

- Cuando los niveles de 25 hidroxí vitamina D son  $< 30$  ng/mL, a las tres semanas de vida aún con suplementación de vitamina D a dosis de 400 a 800 UI, el riesgo de osteopenia del prematuro incrementa 2.4 veces.
- Los niveles de fósforo a las tres semanas de vida pueden servir como un predictor de la osteopenia del prematuro.
- Los prematuros de muy bajo peso (menores de 1500g), deben recibir de 800 a 1000 UI de vitamina D desde el nacimiento.



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone of prematurity. *Early Hum Dev* 2017; 112:29-34.
2. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic bone disease in preterm newborn: An update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* 2009; 35:20.
- 3.- Chinoy A; Mughal MZ, Mufhal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104(5): F1-F5.
4. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1(3):85-91.
- 5.- Tong I, Sujatha G., Amaka C. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants - systematic review. *Pediatric Radiology* 2018;48(11):1537-1549.
- 6.- Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre Th. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* 2007; 96:969-974.
- 7.- Land C, Schoenau E. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:107-118.
- 8.-Pieltain C, de Halleux, Senterre Th, Rigo J. *Nutr Growth* 2013;106:181-188.



9.-Mercy J, Dillon B, Morris J, et al. Relationship of tibial speed of sound and lower limb length to nutrient intake in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92: F381-F385.

10.- Mushtaq T, Ahmed S. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002; 87:93-96.

11.- Abrams SA, the Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013;131(5): e1676-e1683.

12.- Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine (Baltimore)* 2018;42: e12861.

13.- Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G: Risk factors of metabolic bone disease of prematurity *Early Hum Dev* 2017;112:29–34.

14.- Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine* 2018;97(42):e12861.

15.- Lima-Rogel V, Romano Moreno S, López-López J, Escalante-Padrón F, Hurtado-Torres GF. Aluminum contamination in parenteral nutrition admixtures for low-birth-weight preterm infants in Mexico. *JEPN J Parenter Enteral* 2016;40(7):1014-1020.

16.- So KW, Ng PC. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Curr Paediatr* 2005;15(2):106-113.

17.- Jensen EA, White AM, Liu P, Yee K, Waber B, Monk HM, Zhang H. Determinants of Severe Metabolic Bone Disease in Very Low-Birth-Weight Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia Admitted to a Tertiary Referral Center. *Am J Perinatol* 2016; 33:107-113.



18. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol* 2008; 28:619-23.
- 19.-Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calcitropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev* 2014; 94:1143-218.
- 20.- Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev* 2015; 91:623-628.
- 21.- Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr* 2019; 7:143.
- 22.- Aiken CGA, Sherwood RA, Lenney W. Role of Plasma Phosphate Measurements in Detecting Rickets of Prematurity and in Monitoring Treatment. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med* 1993;30:469-475.
- 23.- Kovar I, Mayne P, Barltrop D. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet* 1982;319(8267):308-310.
- 24.- Catache M, Leone CR. Role of plasma and urinary calcium and phosphorus measurements in early detection of phosphorus deficiency in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 2003;92:76-80.
- 25.-Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000;89(7):867-873.
- 26.- Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SS, Yen RF, Chou HC, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Pediatr Child Health* 2011;47(3):134-139.



- 27.- Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, et al. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr* 2014;164(3):499–504.
- 28.- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birthweight infants. *Pediatrics* 1985; 75:976-986.
- 29.- Miller ME. Hypothesis: fetal movement influences fetal and infant bone strength. *Med Hypotheses* 2005; 65:880-886.
- 30.- Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86: F82–85.
- 31.-Jacques R. Catherine P., Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Pædiatr* 2007; 96:969-974.
- 32.- Mithatsh W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN. Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr* 2018;37(6):2360-2365.
- 33.- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49(12):1373-1379.
- 34.- R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-projet.org/>



35.- IBM SPSS statistics base v21 softwear.

36.- López-Pacheco MC, Pimentel-Hernández C, RivasMirelles E, Arredondo-García JL. Normatividad que rige la investigación clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México. Acta Pediatr Mex 2016;37(3):175-182.

37.- Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

38. Ramos A, Villegas C, Goldaracena F, Bravo A. Tesis Factores Clínicos Asociados a nivel de Vitamina D en el Neonato. Posgrado. UASLP.2017

39. Katrina Hutchinson. Verification of Abbott 25-OH-vitamin D assay on the architect system. Practical Laboratory Medicine 7 (2017) 27–35.

40. Steven A. Abrams. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. Ann Nutr Metab 2020;76(suppl 2):6–14