

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA



TESIS

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A OSTEOPENIA EN
PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO DE
NEONATOLOGÍA INTERMEDIOS DEL HOSPITAL REGIONAL
DOCENTE DE CAJAMARCA EN EL AÑO 2018”**

Para optar el Título Profesional de MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR EL BACHILLER:

RUDAS HUARIPATA ANGEL JOSUÉ

ASESOR:

MC. CAMPOS TEJADA VICTOR MANUEL

CAJAMARCA-PERÚ

2019

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a mi madre María y mi padre Germán, por el esfuerzo, apoyo y amor que me brindan, a ellos a quien debo mis logros y mi dedicación; dedico a mis hermanos, por la motivación impartida a salir adelante, además de ser un ejemplo para mí y a quienes le debo agradecimiento profundo por su gran apoyo desde que inicie esta profesión, en especial a mi hermana Arellí, quien me cuida desde el cielo y es la razón por la que decidí volverme medico; dedico también a mis sobrinos por quienes he dedicado tiempo y esfuerzo para ser un ejemplo para ellos.

AGRADECIMIENTO

Agradecido en primer lugar a Dios, porque me da la oportunidad de seguir viviendo y darme las fuerzas necesarias para culminar esta maravillosa carrera, quien da la sabiduría para ayudar al prójimo. Por haberme ayudado en mi formación personal y académica.

A mi asesor el M.C. Víctor Manuel Campos Tejada, Médico Especialista en Pediatría, por su apoyo, no solo como asesor, también como un maestro durante mi internado médico y también como ser humano enseñándome valiosas lecciones para la vida. Por su incondicional apoyo en la realización del presente trabajo.

A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional durante todos estos años, desde que tuve el sueño de convertirme en médico, también a mis amigos: Bryan, Raúl; Diana, Julio, Jesús y Gianmarco, por su incondicional amistad, que se convirtieron en mi segunda familia. Por su apoyo durante toda la carrera, en los buenos y malos momentos.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro, en prematuros con peso <1500g y 28 días de vida comprobados a través de sondeo de parámetros bioquímicos, en la Unidad de Neonatología Intermedios del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2018.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, analítico, observacional y tipo casos y controles. La población fue conformada por pacientes del servicio de Neonatología Intermedios del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2018. Se analizaron variables maternas, neonatales, asociados a comorbilidades y a la atención médica, mediante estadística descriptiva y se determinaron factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro por medio del cálculo de razón de momios (OR) con intervalo de confianza al 95% (IC95%).

RESULTADOS: Se diagnosticaron 42 casos de osteopenia de la prematuridad. Los factores de riesgo fueron el RCIU (OR 8.0, IC95%: 2.393 – 26.744; p=0.000), el uso prolongado de corticoides (OR= 3.211; IC95%:2.466 – 4.180, p=0.004), el uso de diuréticos de asa (OR= 12.308; IC95%:3.776 – 40.199, p= 0,000), el uso prolongado metilxantinas (OR= 27.6; IC95%:9.864 – 77.228, p= 0,000), la DBP moderada (OR= 22.777; IC95%:4.892 – 106.054; p= 0,000), La NEC grado II (OR= 6.352; IC95%:1.588 – 25.405, p= 0,01) y la presencia de 2 episodios de sepsis (OR= 13.272; IC95%:5.386 – 32.707, p= 0,00). No fueron factores de riesgo, ser hijo de madre diabética (OR=4.15; IC95%:0.365 – 47.136, p= 0.215) y ser PEG OR= 2,909; IC95%:1.325 – 6.388; p= 0.07).

Palabras clave: prematuro, osteopenia, factores de riesgo.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Determine the risk factors associated with osteopenia of preterm infants, in preterm infants weighing <1500g and 28 days of age confirmed by means of probing biochemical parameters, in the Intermediate Neonatology Unit of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca during 2018. **MATERIAL AND METHOD:** Type of study is retrospective, analytical, observational and case and control. The population was made up of patients from the Intermediate Neonatology Service of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca during 2018. Maternal, neonatal, associated to comorbidities and medical care variables were analyzed through descriptive statistics and irrigation factors associated with osteopenia of prematurity were determined by means of the odds ratio calculation (OR) with a 95% confidence interval (95% CI). **RESULTS:** We diagnosed 42 cases of osteopenia of prematurity. Risk factors were IUGR (OR 8.0, 95% CI: 2393-2674, $p = 0.000$), prolonged use of corticosteroids (OR = 3.211, IC95%: 2.466-4.180, $p = 0.004$), the use of diuretics asa (OR = 12,308; 95% CI: 3,776 - 40,199, $p = 0,000$), prolonged use of methylxanthines (OR = 27.6, 95% CI: 9,864 - 77,228, $p = 0.000$), moderate BPD (OR = 22,777, 95% CI: 4,892 - 106,054, $p = 0,000$), NEC grade II (OR = 6,352, 95% CI: 1588-25.405, $p = 0.01$) and the presence of 2 episodes of sepsis (OR = 13,272, 95% CI: 5,386 - 32,707). , $p = 0.00$). There were no risk factors, being the son of a diabetic mother (OR = 4.15, 95% CI: 0.365 - 47.136, $p = 0.215$) and being PEG OR = 2.909; 95% CI: 1,325-6,388; $p = 0.07$).

Keywords: prematurity, osteopenia, risk factors.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INDICE GENERAL	6
1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS	8
1.1 Definición y delimitación del problema	8
1.2 Formulación del problema.....	10
1.3 Justificación del problema	10
1.4 Objetivos de la Investigación.....	12
1.4.1 Objetivo general	12
1.4.2 Objetivos específicos.....	12
2. MARCO TEÓRICO	13
2.1 Antecedentes del problema.....	13
2.2 Bases teóricas	19
2.2.1 Definición.....	19
2.2.2 Epidemiología.....	19
2.2.3 Fisiología ósea fetal y neonatal	20
2.2.4 Etiopatogenia.....	24
2.2.5 Diagnóstico.....	26

2.2.6	Tratamiento y prevención	31
3.	FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES.	32
3.1	Hipótesis	32
3.2	Definición de variables	33
4.	METODOLOGÍA	35
4.1	Técnicas de muestreo	35
4.2	Técnicas de experimentación.....	37
4.3	Técnicas para el procesamiento y análisis de la información	37
4.3.1	Técnicas de recolección de datos.....	37
4.3.2	Análisis estadístico de datos.....	39
5.	RESULTADOS	40
6.	CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN	83
7.	CONCLUSIONES	92
8.	RECOMENDACIONES	94
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
10.	ANEXOS	103

1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS

1.1 Definición y delimitación del problema

Los bebés prematuros son conocidos porque tienen un mayor riesgo de desarrollar disminución de la mineralización ósea del recién nacido prematuro, también denominada osteopenia o enfermedad ósea metabólica del prematuro, la cual es una enfermedad que se caracteriza por una disminución de la mineralización del tejido osteoide (1). En el recién nacido pretérmino (RNPT), se ha demostrado que el contenido mineral en el tejido óseo es un 25-70% menor que en el recién nacido a término (RNT), con una destrucción ósea mayor, en comparación con la formación de este. Además, en el neonato se absorbe el 50-60% de calcio (Ca) y el 80-90% del fósforo (P) ingerido. La leche materna (LM), aunque es importante para la salud del RNPT, es pobre en Ca, P y vitamina D e insuficiente para suplir las necesidades durante el crecimiento (2).

Se calcula que entre el 30 y el 42% de los niños prematuros a nivel mundial padecen osteopenia. La finalización precoz del embarazo provoca una interrupción brusca en el aporte de nutrientes de la madre al feto, lo que provoca que la entrada de proteínas y minerales, imprescindibles para la formación de la matriz ósea y el hueso, se vea interrumpida (3). La incidencia y la gravedad de esta enfermedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer. Por lo que se debe sospechar en todo prematuro menor de 1,500 gramos a partir de las cuatro semanas de edad (4).

La osteopenia del prematuro ha aumentado la incidencia entre otras enfermedades de la prematuridad, esto debido al aumento en la supervivencia en los RNPT (5). Aunque la osteopenia del prematuro es a menudo asintomática y se describe como autolimitada, es cierto que una inadecuada mineralización ósea, podría aumentar el riesgo de fractura en la niñez y retardo del desarrollo ponderal (6). Así, la identificación de los factores de riesgo es esencial para el monitoreo de la osteopenia, neonatólogos, pediatras y endocrinólogos deben poner más esfuerzo en diagnosticar esta enfermedad en RNPT, debido al gran riesgo de presentar esta enfermedad (5). El enfoque de esta enfermedad debe centrarse en prevenir, haciendo un diagnóstico temprano y suplementar a los RNPT que están en riesgo con minerales y vitamina D en cantidades adecuadas (7).

El problema consiste en que la osteopenia del prematuro es una enfermedad que a pesar que ha estado teniendo un aumento en su incidencia en los últimos años, no está siendo diagnosticada oportunamente en el país y mucho menos tratada de forma adecuada, a pesar de las consecuencias que tiene en el desarrollo normal de bebés que la padecen.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a osteopenia en niños prematuros menores de 1500 gramos atendidos en el servicio de neonatología intermedios del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2018?

1.3 Justificación del problema

A medida que la supervivencia global de los neonatos prematuros está mejorando, el manejo de las comorbilidades que ello conlleva, se vuelve más importante, en este caso, la osteopenia de la prematuridad es una enfermedad, no diagnosticada adecuadamente, al igual que su manejo. A pesar de los avances en las prácticas de nutrición neonatal, la osteopenia del prematuro sigue siendo una morbilidad significativa en los neonatos prematuros (8).

La osteopenia del prematuro se produce en hasta el 16- 23% de los recién nacidos que pesan <1500 g al nacer y en el 40-55% de los que pesan <1000 g que no han recibido leche materna fortificada o fórmula con alto contenido de Ca y P (9)(10). La gravedad de las alteraciones del metabolismo de Ca-P en la osteopenia del prematuro se correlaciona con el grado de elevación de fosfatasa alcalina a partir de la tercera a cuarta semana de vida y con una disminución del nivel sérico de P y, en algunos casos, del Ca (9).

La etiología de la osteopenia del prematuro es multifactorial con numerosos factores de riesgo asociados, como el grado de prematuridad, bajo peso al nacer, exposición a medicamentos que pueden alterar los niveles de minerales, inmovilización, nutrición parenteral a largo plazo y retraso en el establecimiento de alimentos completos (10).

Andrea Kelly et al informó que en Estados Unidos el 86% de los neonatólogos diagnostican osteopenia del prematuro y que para el diagnóstico se basan comúnmente en la fosfatasa alcalina elevada con valores > 500 U / L (58.6%), el 52% de neonatólogos, utilizó rayos X para el diagnóstico; para el tratamiento, principalmente se usan suplementos de fortificación de leche humana (83%), vitamina D (67%), calcio (65%) y fósforo (65%). Aun así, el estudio destaca la falta de consenso en cuanto a la definición, el cribado y el tratamiento y que se necesitan más investigaciones para desarrollar y optimizar estrategias para prevenir, reconocer y manejar la osteopenia del prematuro (11).

En consecuencia y en base a la etiología multifactorial y a una falta de consenso para diagnosticar e identificar los factores de riesgo para la osteopenia del prematuro, se ha creído conveniente la elaboración de esta tesis, debido a que actualmente en el país es una enfermedad poco estudiada y hallar factores de riesgo para esta enfermedad, ayudaría a hacer un diagnóstico y tratamiento adecuados y así disminuir la incidencia de esta enfermedad. Así, este proyecto pretende identificar cuáles son los factores

de riesgo para el desarrollo de la osteopenia del prematuro en neonatos de nuestro entorno.

1.4 Objetivos de la Investigación

1.4.1 Objetivo general

Determinar los factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro, en prematuros con peso <1500g y 28 días de vida comprobados a través de sondeo de parámetros bioquímicos, en la Unidad de Neonatología Intermedios del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2018.

1.4.2 Objetivos específicos

- 1) Identificar a prematuros con peso menor a 1500 g y 28 días de vida que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.
- 2) Determinar los factores de riesgo ginecoobstétricos (RCIU e hijo de madre diabética) para el desarrollo de osteopenia del prematuro.
- 3) Determinar los factores de riesgo del neonato (pequeño para edad gestacional) para el desarrollo de osteopenia del prematuro.
- 4) Determinar los factores de riesgo relacionados con la atención médica (uso prolongado de corticoide, diuréticos de asa y uso de metilxantinas) para el desarrollo de osteopenia del prematuro.

- 5) Determinar si algunas comorbilidades (displasia broncopulmonar, NEC y sepsis) son factores de riesgo para el desarrollo de osteopenia del prematuro.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes del problema

La osteopenia de la prematuridad, también llamada enfermedad ósea metabólica (EOM) de la prematuridad, ha aumentado su incidencia recientemente debido a la mejora de las tasas de supervivencia de los bebés prematuros con muy bajo peso al nacer (12). La osteopenia de la prematuridad es causada por la falta de disponibilidad simultánea de calcio (Ca) y fósforo orgánico (P) durante el crecimiento rápido del esqueleto (13). La incidencia de la osteopenia varía según los diferentes centros hospitalarios. Se ha reportado en 30% de los prematuros menores de 1,500 g y en 50% de los menores de 1,000 g de peso (12)(14).

Los factores de riesgo comúnmente asociados a osteopenia de la prematuridad son, nutrición parenteral total a largo plazo (TPN), displasia broncopulmonar (particularmente si se ha administrado diuréticos), terapia con corticoide posnatal a largo plazo, enterocolitis necrotizante e intolerancia a la fórmula o leche humana fortificada con alto contenido mineral (12)(15)(16).

En el apartado diagnóstico, la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es la técnica precisa para evaluar el contenido mineral óseo (BMC) en neonatos prematuros, pero no está ampliamente disponible debido a su alto costo (17)(18). La ecografía cuantitativa ósea, usada para evaluar la densidad mineral ósea, se ha utilizado para evaluar la osteopenia de la prematuridad, ya que es no invasiva y fácilmente disponible, así como de menor costo que DEXA, sin embargo, también es difícil de realizar y su interpretación depende del ecografista que la realice, por lo que tiene una aplicación clínica limitada (18).

Carlos Tapia Rombo et al (14), realizaron un estudio observacional, prospectivo, comparativo y clínico. Incluyeron 30 recién nacidos de pretérmino (RNPT) que ingresaron de noviembre del 2010 a agosto del 2011; con una mediana de edad gestacional de 29 semanas, la mediana de peso al nacimiento fue de 1,055 g. En su estudio concluye que la osteopenia del prematuro se presenta alrededor de la tercera semana de vida extrauterina en un 86.7% de los pacientes, estos resultados dan un panorama diferente a lo reportado en la literatura, la cual reporta que se presenta a partir de la cuarta semana de vida. Por ello, recomiendan que la prevención de la desmineralización ósea deba realizarse más tempranamente.

Ríos Moreno et al (4), realizaron un estudio transversal comparativo de octubre del 2011 a octubre del 2013. En su estudio a incluyeron 120 prematuros < 37 semanas de edad gestacional, \leq 1,500 gramos al nacer y \geq

21 días de vida. Usaron parámetros bioquímicos para el diagnóstico, definiendo osteopenia como: hipofosfatemia (< 3.5 mg/dL), normocalcemia (8.5- 10 mg/dL), hipocalcemia (< 8.5 mg/dL) elevación de fosfatasa alcalina (>900 UI/L). Diagnosticaron osteopenia del prematuro en 58 pacientes (48%), con un de peso 1067 ± 216 gramos, edad gestacional 28 ± 1.6 semanas, edad postnatal 41 ± 15.5 días. Los factores de riesgo que encontraron fueron: peso < 1,000 gramos OR 4.64, (2.13-10.10), displasia broncopulmonar moderada o severa (revisar anexo 1 para grados de displasia broncopulmonar) 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).

Shigetaka Kitazawa et al (1) encontró otros factores de riesgo, principalmente que el retraso del crecimiento intrauterino, puede afectar la mineralización ósea postnatal en recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer y que, por lo tanto, la promoción de un aumento en el tamaño corporal podría aumentar la mineralización ósea postnatal en prematuros.

Justyna Czech Kowalska et al (17) en su estudio concluye que la hormona paratiroidea, con valores >43.6 pg/ml tiene una sensibilidad del 40% y una especificidad del 88% para diagnóstico de osteopenia del prematuro y que, la excreción urinaria de fosfato >97% y la osteocalcina sérica > 172 ng/ml, tienen una sensibilidad del 40% y una especificidad del 93% para diagnosticar osteopenia a los 3 meses de vida.

Shantanu Rastogi (18) concluye que la fosfatasa alcalina es sensible y específica para una baja densidad de mineralización ósea cuando es > 900 UI/mL y que sirve para el diagnóstico de la enfermedad.

Wenhao Chen et al (19) en su estudio tuvo una incidencia de osteopenia del prematuro del 6,7% (16 de 238 pacientes). Tres de 16 pacientes casos sufrieron fracturas y el examen de rayos X indicó que hubo cambios similares al raquitismo en 13 casos. La edad gestacional media de pacientes con osteopenia fue de 28.8 ± 1.5 semanas, y su peso promedio al nacer fue de 1023.8 ± 192.5 g. En su estudio concluye que el grupo de casos tenía una proporción significativamente mayor de lactantes pequeños para la edad gestacional, uso de corticosteroides maternos prenatales, uso de sedantes, uso de ventiladores mecánicos, uso de aminofilina, uso de diuréticos, deterioro de la función hepática, suplementación de vitamina D luego de los 14 días de vida, uso de nutrición enteral total (TEN) mayor a los 28 días de edad y la intolerancia a la alimentación. El análisis de regresión logística mostró que el nacimiento a <30 semanas de gestación, la suplementación con vitamina D luego de 14 días de edad y el uso de nutrición enteral total más allá de los 28 días de edad eran factores de riesgo independientes para osteopenia de la prematuridad.

A. Montaner et al (20), realizaron un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó RNPT nacidos con menos de 32 semanas y/o peso menor de 1.500 g entre enero de 2012 y diciembre de 2014. Obtuvieron una muestra de 139 pacientes El 15,1% de los pacientes (n = 21)

presentó signos radiológicos de osteopenia, de los cuales 13 (61,9%) fueron varones y 8 (38,1%) mujeres. Encontraron que los factores de riesgo más asociados al desarrollo de osteopenia de la prematuridad fueron la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), el peso al nacimiento y la duración de terapia ventilatoria y nutrición parenteral. Y que el riesgo de ésta aumenta a mayor número de factores de riesgo y menores cifras de vitamina D3. Evidenciaron que niveles de vitamina D-Calcifediol por encima de 70 nmol/l parecen proteger del desarrollo de osteopenia, incluso en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Supamit Ukarapong et al (21), realizaron un estudio retrospectivo, tipo casos y controles en bebés nacidos entre enero de 2013 y abril de 2014, con edad de gestación <30 semanas y peso al nacer <1000 g. Para el diagnóstico de osteopenia de la prematuridad, usaron un valor de fosfatasa alcalina sérica por encima de 500 U/ L y cambios radiográficos característicos. Encontraron que el peso medio al nacer de los lactantes con osteopenia fue significativamente menor que el de los controles (560 frente a 765 g, $p < 0,01$). Se observó un período más largo de nutrición parenteral y uso de dexametasona en el grupo de pacientes con osteopenia. La colestasis se asoció con la mayor probabilidad de osteopenia (OR=16.6, IC 95% 4.8–56.9). Las convulsiones (OR=5,2, IC 95% 1.3-20.5) y el uso prolongado de diuréticos (OR=2.6, IC 95% 1.0-7.0) también aumentaron significativamente la probabilidad de osteopenia. Solo la colestasis siguió siendo significativa (OR=9.6, IC 95% 2.1–45.3) después del análisis de regresión múltiple,

concluyendo así, que la colestasis es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad.

Lit Kim Chin et al (22), realizaron un estudio retrospectivo de 171 bebés nacidos con edad gestacional <32 semanas durante 18 meses. La edad gestacional media que encontraron fue de 28.6 ± 2.1 semanas, y el peso al nacer fue de 1190 ± 374 g. Los factores de riesgo de osteopenia de la prematuridad que encontraron en su estudio fueron el retraso del crecimiento intrauterino (n = 33, 19.3%), preeclampsia materna (n = 17, 9.9%), enterocolitis necrotizante (revisar anexo 2 para grados de enterocolitis necrotizante) (n = 9, 5.4%) y medicamentos como metilxantinas (94.2%; media 54,8 días), diuréticos (38,6%; media 49,2 días) y glucocorticoides (5,3%; media 35 días). Todos los prematuros con diagnóstico de osteopenia recibieron suplementación de vitamina D adicionales de 400 UI/día, de fosfato 25,1% (n = 43) y de calcio 19,9% (n = 34). Las fracturas se identificaron en el 2,9% (n = 5) de los lactantes. En el grupo tratado con fosfato, se observó una mejoría en la fosfatasa alcalina media (pretratamiento: 467 ± 204 U/L y post-tratamiento: 342 ± 221 U/L, p <0.01) y niveles medios de fosfato (1.8 ± 0.4 vs. $2.2 \pm 1,0$ mmol / L, P <0,01). Por lo que concluyeron que la suplementación adecuada de primera línea con vitamina D y fosfato mejora los marcadores bioquímicos de osteopenia de la prematuridad.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Definición

La enfermedad metabólica ósea u osteopenia del prematuro consiste en una mineralización ósea insuficiente de origen multifactorial que afecta fundamentalmente a los recién nacidos prematuros, condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente a su edad gestacional en combinación con cambios radiográficos y bioquímicos (23).

2.2.2 Epidemiología

La incidencia actual de la osteopenia de la prematuridad se desconoce. Bibliografía latinoamericana reporta que se presenta en más de la mitad de los recién nacidos (RN) con menos de 28 semanas de edad gestacional o peso de recién nacido (PRN) menor a 1.000 g; y en uno de cada 4-5 de los menores de 1.500 g. Mientras que bibliografía americana y europea reportan que la incidencia de osteopenia del prematuro es diagnosticada en el 23% de los bebés nacidos <1500 g y hasta en el 60% de los bebés nacidos <1000 g; además de que reportan que dicha enfermedad se diagnostica mayor frecuencia en lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva, reportándose hasta en un 40%, la osteopenia también se ha diagnosticado en la lactantes alimentados con formula láctea en un 16% (20) (8).

2.2.3 Fisiología ósea fetal y neonatal

La osteopenia de la prematuridad, es una complicación del parto prematuro, es además, una enfermedad multifactorial que incluye factores predominantemente nutricionales, pero también biomecánicos y ambientales (24)(25).

La formación de hueso en el feto

El tejido óseo en el feto se forma a partir de 2 capas germinales: el ectodermo y el mesodermo. Las células de la cresta neural ectodérmica dan lugar a los huesos de la cara y el cráneo, mientras que el platemesodermo paraxial y lateral forman el esqueleto axial (cabeza y tronco) y apendicular (extremidades). Durante la tercera y cuarta semanas de gestación, el mesodermo paraxial se organiza en segmentos y somitas. Para la quinta semana de gestación, el esqueleto axial tiene un aspecto rudimentario y, al segundo mes de gestación, el mesodermo de la placa lateral comienza a ramificarse en las yemas de las futuras extremidades.

Las células madre mesenquimáticas, derivadas del mesodermo, son las encargadas de la formación del tejido óseo membranoso (inducido por osteoblastos) frente a endocondral (inducido por condrocitos). Los osteoblastos son extensiones de células madre mesenquimales, mientras que los osteoclastos se originan a partir del linaje de células

hematopoyéticas. Los osteoblastos son responsables de construir la matriz ósea donde se incrustarán los minerales. La función principal de los osteoclastos es reabsorber el hueso bajo el control de osteoblastos.

Así, en resumen, el desarrollo esquelético empieza por la síntesis de la matriz ósea orgánica a cargo del osteoblasto. Este proceso se completa al final del desarrollo embrionario a las 7-8 semanas y las formas de todos los huesos se forman durante este tiempo. En una segunda fase, el calcio y el fosfato se depositan en los huesos y el crecimiento de estos empieza a producirse (7)(13)(23).

Fisiología fetal

En el feto, el 99% por ciento del calcio de todo el cuerpo, el 85% del fósforo y el 65% del magnesio están contenidos en el sistema esquelético.

La mayor parte de la mineralización ósea ocurre durante el tercer trimestre de gestación, el 80% del calcio y el fósforo se transfieren activamente a través de la placenta al feto, esta transferencia de minerales de la madre al feto es bastante estable a pesar del estado nutricional materno. Las tasas diarias de requerimiento fetales se acercan a 120 mg/kg/d de calcio y la mitad de la tasa de fósforo entre las 24 semanas y el término de gestación (26). Además, se produce un estado donde el feto produce altas cantidades de calcitonina y estrógeno, promoviendo así, un estado hipercalcémico, necesario para el desarrollo óseo del feto. Como resultado, los bebés

prematuros, que nacen antes que se produzcan todos estos eventos, no lograrán una óptima mineralización ósea.

Otros factores que intervienen en la mineralización ósea, son la calcitonina, el estrógeno y la hormona paratiroidea (PTH), ya que el feto se encuentra en un entorno de formación ósea con altas concentraciones de estrógeno y calcitonina y bajos niveles de hormona paratiroidea (PTH). El transporte de calcio a través de la placenta es un proceso dependiente la proteína relacionada con la PTH, la conversión placentaria de la vitamina D a su forma activa. Por otro lado, el transporte de fósforo no se ha definido claramente, pero la mayoría de los expertos creen que la PTH es un mediador importante (7)(9) (10)(23).

Fisiología neonatal

Todos los recién nacidos experimentan una fase hipocalcémica poco después del nacimiento. El calcio alcanza su punto más bajo a las 24 - 48 horas después del nacimiento debido a una reversión de los mecanismos fisiológicos fetales: baja producción de estrógeno y calcitonina y una elevada secreción de PTH.

Después del nacimiento, la adaptación fisiológica del hueso a la vida extrauterina conduce a un aumento de la resorción ósea, que resultan de varios factores: interrupción en el suministro de minerales maternos, estimulación de la secreción de hormona paratiroidea, entre otros. Este

proceso, ocurre antes en los prematuros que en los recién nacidos a término, por lo que los prematuros tienen un mayor riesgo de fragilidad ósea y fracturas, haciendo que haya una alteración en la necesidad mineral necesaria para el crecimiento y desarrollo del hueso postnatal (25)(27).

Además, a comparación con la vida fetal, hay una reducción progresiva de la densidad mineral ósea durante las primeras semanas de vida tanto en el prematuro como en el recién nacido a término. Posteriormente, el período neonatal es seguido por una estabilización de la densidad mineral ósea hasta el final del primer año de vida en lactantes a término, pero que en neonatos prematuros hay un retraso de mineralización, haciéndolos la población más propensa a desarrollar osteopenia de la prematuridad.

Hay una adaptación similar del metabolismo mineral óseo tanto en los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer como en los bebés a término, pero con la diferencia de que en los nacidos a término ocurre antes. La retención de minerales desde el nacimiento es muy baja comparada con la observada durante la vida fetal, mientras que el crecimiento esquelético sigue siendo relativamente alto, lo que contribuye a una reducción de la densidad ósea. Estos cambios posnatales, resultan de un limitado suministro de minerales en comparación con la transferencia materno-fetal, lo que conduce a que el neonato desarrolle la osteopenia del prematuro y que puede acompañarse de una mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas (25).

2.2.4 Etiopatogenia

La osteopenia de la prematuridad se produce principalmente como consecuencia de una menor disponibilidad de calcio (Ca) y/o fósforo (P) que condiciona una menor mineralización ósea. Se ha comprobado que en el prematuro, el contenido mineral óseo es un 25-70% menor que en el recién nacido a término, además de que tiene una destrucción ósea mayor a su formación ósea. La leche materna (LM), aunque es importante para la salud del prematuro, es pobre en Ca, P y vitamina D e insuficiente para suplir las necesidades durante el crecimiento (2).

En el periodo neonatal, el suministro inadecuado de nutrientes de la madre al feto produce un aumento de peso intrauterino deficiente. Del mismo modo, las mediciones del aumento de peso fetal se han correlacionado con la acumulación de minerales fetales. Por lo tanto, cualquier afección que afecte la suficiencia placentaria, como la hipertensión, la diabetes, la anemia, el tabaquismo o la exposición a la cocaína, puede afectar negativamente el crecimiento de los huesos (23).

Los mecanismos que explican la aparición de la osteopenia de la prematuridad son:

1. Déficit de calcio y fósforo (principal factor predisponente) debido a un escaso aporte por una dieta baja en minerales, leche materna no suplementada (la leche humana proporciona el 25% de Ca y P necesarios

para la mineralización ósea normal), uso de fórmulas no especiales para prematuros, excesiva restricción hídrica, nutrición parenteral (NPT) prolongada (contaminación de aluminio de la NPT). El uso prolongado de nutrición parenteral (NP) es una de las causas más frecuentes de osteopenia, porque la solubilidad de Ca y P limita el aporte ideal de estos minerales, sobre todo cuando el prematuro requiere restricción de líquidos. (2)(28).

2. Disminución de la absorción:

- Pérdida aumentada: fármacos (cafeína, metilxantina, diuréticos de asa, uso prolongado de corticoides), nefropatías perdedoras de P, RN pequeño para su edad gestacional (PEG), hijo madre diabética, inmovilización prolongada, debido a que estos factores favorecen la pérdida de minerales en la orina. La dosis acumulada y la duración del tratamiento con cafeína y esteroides se asocian con osteopenia del prematuro, especialmente en los bebés entre 24 y 26 semanas (29)(30). También, se ha demostrado que el uso de corticoides ha influido en la función de los osteoblastos, al disminuir la absorción de Ca y P. Además, la falta de estimulación mecánica y la falta de movimiento de las extremidades, en casos de sedación de los neonatos, así como el reposo prolongado, producen un incremento de la actividad de los osteoclastos y la sepsis neonatal, que aumentan la desmineralización ósea (2)(24)(28).

- Déficit de vitamina D: La vitamina D facilita la absorción intestinal de Ca, importante para prevenir la osteopenia de la prematuridad ya que el sistema digestivo de los recién nacidos prematuros tiene una mala absorción para Ca y P. Se deben tener en cuenta aquellas situaciones que favorecen un déficit como el aporte o absorción insuficiente de vitamina D, déficit materno o hipocalcemia, uso crónico de fenobarbital que incrementa el metabolismo de 25-hidroxi vitamina D y síndrome colestásico (2)(31)(32).

Además de los dos mecanismos anteriores, hay varias comorbilidades que predisponen a desarrollar la osteopenia de la prematuridad, incluyendo enfermedades respiratorias, sepsis neonatal y enfermedades hepáticas. Estas patologías son frecuentes en los servicios de neonatología, y están relacionadas con la presencia de un estado catabólico del paciente, lo que predispone a la pérdida de minerales necesarios en el metabolismo óseo (26).

2.2.5 Diagnóstico

El diagnóstico de osteopenia de la prematuridad suele basarse en análisis séricos, hallazgos radiológicos y características clínicas. La osteopenia de la prematuridad puede no ser clínicamente obvia hasta que es muy grave. Del mismo modo, los hallazgos radiológicos también se retrasaron en comparación con la bioquímica. Por lo tanto, el diagnóstico precoz depende

en gran medida de la combinación de pruebas bioquímicas (7). La densitometría ósea de rayos X de energía dual es la técnica precisa para evaluar el contenido mineral óseo (17), pero su poca disponibilidad, hace que se tomen en cuenta otro tipo de parámetros diagnósticos.

Clínico

Clínicamente se presenta la osteopenia de la prematuridad como agrandamiento de la fontanela anterior, ensanchamiento de suturas craneales, mandíbula frontal, engrosamiento de las uniones costo-condrales, articulaciones de la muñeca y fracturas de costillas y huesos largos (2)(7)(10).

Diagnóstico por imagen

Se han propuesto múltiples modalidades de imagen para evaluar la salud ósea en recién nacidos prematuros. Cada técnica ofrece diferentes ventajas y desventajas.

Radiografía: la bibliografía la radiografía de la muñeca y/o la rodilla porque estas regiones son de alta actividad metabólica. Desafortunadamente, la desmineralización ósea puede no ser fácilmente evidente en esta técnica de imagen hasta que haya ocurrido al menos el 20% de la pérdida ósea. Moreira et al (23), usaron un sistema de clasificación de acuerdo a los

hallazgos radiográficos, basándose en la clasificación de Koo et al, los cuales, clasifican en cuatro grados:

- ✓ Normal: densidad normal con línea blanca en la región metafisaria.
- ✓ Grado 1: pérdida de la línea blanca densa en las metáfisis, adelgazamiento de la corteza.
- ✓ Grado 2: pérdida de la línea blanca densa en las metáfisis, adelgazamiento de la corteza, metáfisis irregular o ahuecada.
- ✓ Grado 3: cambios en los huesos observados en el grado 1 y el grado 2 además de la fractura.

Clínicamente, esta clasificación es útil y fácil de realizar, pero no se ha validado con la absorciometría y expone a los neonatos a la radiación, por lo que su uso no está muy difundido (23).

A parte, en el examen radiológico se pueden observar otros signos radiológicos de osteopenia, como el agrandamiento de la epífisis, borde irregular entre cartílago de crecimiento y metáfisis. Las fracturas y el ablandamiento de las costillas también pueden ser evidentes en casos más avanzado (2)(7)(8)(10).

La ecografía cuantitativa: es una técnica no invasiva emergente que se usa de forma rutinaria en adultos y ahora está ganando aceptación en la población pediátrica. Entre sus ventajas se incluyen portabilidad, simplicidad, bajo costo y falta de radiación. Esta ecografía mide la velocidad tibial del sonido, el tiempo de transmisión ósea o la atenuación

ultrasonográfica de banda ancha. Estas medidas indican propiedades cualitativas y cuantitativas del hueso. Los inconvenientes de la ecografía cuantitativa son una pequeña ventana de variación de los resultados (aproximadamente 2.800 m/s en neonatos extremadamente prematuros frente a 3.100 m/s en neonatos a término), además de la falta de estudios que muestren una verdadera ventaja frente a los otros métodos diagnósticos (23)(7)(10).

Absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA): es considerado el estándar de oro para evaluar la mineralización ósea y la fragilidad de este, ya que es más sensible para detectar pequeños cambios en la densidad mineral ósea y es una herramienta muy valiosa en el diagnóstico radiológico de osteopenia del prematuro. Sin embargo, no es portátil y el riesgo de exposición a la radiación acumulada, la posibilidad de uso de sedación, limita su uso en la práctica clínica (23)(7)(10).

Diagnóstico Laboratorial

- **Fosfatasa alcalina sérica (FA):** la producción de FA se encuentra en el riñón, intestino, placenta, hueso e hígado. Es el marcador que generalmente es utilizado por la mayoría de los laboratorios y en su. Es un marcador del recambio óseo y se encuentra en la membrana de los osteoblastos. En los neonatos prematuros, los niveles de fosfatasa alcalina aumentan continuamente durante el primer mes después del nacimiento, debido a que el esqueleto prematuro está tratando de

apoyar la mineralización ósea. El valor de corte óptimo en el que se detecta la osteopenia es de 500 UI/L con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80,77% (7)(17)(33).

- **Fosfato sérico (P) y calcio sérico (Ca):** Los niveles séricos de calcio son típicamente normales en los bebés con osteopenia debido a la rápida respuesta de los receptores de detección de calcio en las glándulas paratiroides. Los bebés prematuros con un agotamiento crónico de calcio (uso de glucocorticoides, diuréticos y metilxantinas como cafeína y aminofilina) pueden desarrollar un hiperparatiroidismo secundario. Estos pacientes además desarrollarán hipofosfatemia. Los valores de corte de estos minerales para el diagnóstico de osteopenia son: hipofosfatemia < 3,5-5,0 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l), e hipocalcemia (< 8.0 mg/dL) o normocalcemia (8.0-11 mg/dL) (2)(7)(10).
- **Hormona paratiroidea sérica:** A las 3 semanas de edad cronológica, un nivel de PTH > 180 mg/dl tiene un sensibilidad del 100% y especificidad del 94% para osteopenia severa (2)(7)(34). Ensayo de vitamina D, Ca y P urinarios (2)(7)(35). Porcentaje de reabsorción tubular renal de fosfato (TRP) y leptina sérica (27).

2.2.6 Tratamiento y prevención

La ingesta dietética adecuada de suplemento mineral depende de la biodisponibilidad, la absorción y las pérdidas de nutrientes. La ingesta recomendada de minerales y vitaminas para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (peso al nacer por debajo de los 1500 gramos) varía un poco entre las directrices nacionales e internacionales (2)(7):

- ✓ Calcio: 150-220 mg / kg por día (EE.UU.); 120-140 mg / kg por día (Europa).
- ✓ Fosfato: 75-140 mg / kg por día (EE.UU.); 65-90 mg / kg por día (Europa) (36).
- ✓ Vitamina D: 400-1000 UI por día.
- ✓ Calcitriol: puede ser una opción de tratamiento en los lactantes con osteopenia del prematuro e hiperparatiroidismo secundario (31).
- ✓ Nutrición parenteral: disminuir la duración en medida de lo posible. En caso de NPT exclusiva, se deben aportar las concentraciones minerales máximas permitidas (24).
- ✓ Alimentación enteral precoz suplementada con Ca y P (relación Ca/P = 2/1) mediante leche de prematuros (LP), LM fortificada (LMF), o reemplazar la mitad del volumen necesario de LM por LP si no se dispone de fortificante. Sin fortificante, el aporte mineral y de vitamina D es insuficiente (24).

3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES.

3.1 Hipótesis

- H0: La presencia de los factores: displasia broncopulmonar, terapia con corticoide posnatal a largo plazo, uso de metilxantinas, enterocolitis necrotizante, sepsis, diuréticos de asa, retaso del crecimiento intrauterino, RN pequeño para su edad gestacional (PEG), hijo de madre diabética, no predispone el desarrollo de osteopenia de la prematuridad en niños prematuros menores de 1500 g atendidos en el servicio de neonatología intermedios del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2018.

- H1: La presencia de los factores: displasia broncopulmonar, terapia con corticoide posnatal a largo plazo, uso de metilxantinas, enterocolitis necrotizante, sepsis, diuréticos de asa, retaso del crecimiento intrauterino, RN pequeño para su edad gestacional (PEG), hijo de madre diabética, predispone el desarrollo de osteopenia de la prematuridad en niños prematuros menores de 1500 g atendidos en el servicio de neonatología intermedios del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2018.

3.2 Definición de variables

- ✓ **Variable dependiente:** Osteopenia de la prematuridad, que se define como la mineralización ósea insuficiente de origen multifactorial que afecta fundamentalmente a los recién nacidos prematuros, condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente a su edad gestacional (23).

- ✓ **Variable independiente:** Displasia broncopulmonar, terapia con corticoide posnatal a largo plazo, uso de metilxantinas, enterocolitis necrotizante, sepsis, diuréticos de asa, retaso del crecimiento intrauterino, RN pequeño para su edad gestacional (PEG), hijo de madre diabética.

Definición operacional de variables:

VARIABLE		CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Osteopenia de la prematuridad		Sí	CUALITATIVA	NOMINAL
		No		
FACTORES DE RIESGO	Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU)	Sí	CUALITATIVA	NOMINAL
		No		
	Hijo de madre diabética	Sí	CUALITATIVA	NOMINAL
		No		
	Neonato pequeño para edad gestacional (PEG)	Sí	CUALITATIVA	NOMINAL
		No		
	Corticoides posnatal a largo plazo ≥ 5 días	Sí	CUALITATIVA	NOMINAL
		No		
	Diuréticos de asa ≥ 14 días	Sí	CUALITATIVA	NOMINAL
		No		
	metilxantinas (teofilina o aminofilina) ≥ 14 días	Sí	CUALITATIVA	NOMINAL
		No		
	Displasia broncopulmonar	Leve	CUALITATIVA	NOMINAL
		Moderada		
		Severa		
	Enterocolitis necrotizante	Grado I	CUALITATIVA	NOMINAL
Grado II				
Grado III				
Sepsis	1 episodio	CUANTITATIVA	INTERVALO	
	2 episodios			
	≥ 3 episodios			

4. METODOLOGÍA

4.1 Técnicas de muestreo

No probabilístico.

- ✓ **Población:** Pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología Intermedios del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante los meses enero a diciembre de 2018.

- ✓ **Muestra:** Todos los pacientes atendidos del servicio de Neonatología Intermedios con diagnóstico de prematuridad (EG < 37 semanas), peso menor a 1500g y 28 días de vida, del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante los meses enero a diciembre de 2018.

Criterios de selección

❖ **Criterios de inclusión**

RNPT con historia clínica completa

- ✓ **Caso:**
Recién nacido prematuro con edad gestacional menor de 37 semanas, peso al nacer menor de 1500 gramos y edad postnatal de 28 días o más, con diagnóstico de osteopenia de la prematuridad,

definido por valores de laboratorio, de acuerdo a los valores de referencia del HRDC: hipofosfatemia < 5.0 mg/dl hipocalcemia (< 8.0 mg/dL) o normocalcemia (8.0-11 mg/dL) y elevación de fosfatasa alcalina sérica (> 750 UI/L).

✓ Control:

Recién nacido prematuro con edad gestacional menor de 37 semanas, peso al nacer menor de 1500 gramos y edad postnatal de 28 días o más, sin diagnóstico de osteopenia de la prematuridad, es decir que cuenta con valores normales de laboratorio y/o no cumpla con los tres criterios diagnósticos de osteopenia de la prematuridad.

❖ **Criterios de exclusión**

✓ Caso:

Paciente que presente historia clínica incompleta. Recién nacido a término o post término, peso al nacer mayor de 1500 gramos y edad postnatal menor de 28 días, a pesar de tener valores de laboratorio compatibles con osteopenia de la prematuridad. Además de paciente que presente el diagnóstico de osteogénesis imperfecta.

✓ **Control:**

Paciente que presente historia clínica incompleta. Recién nacido a término o post término, peso al nacer mayor de 1500 gramos y edad postnatal menor de 28 días, a pesar de que cuente con valores normales de laboratorio y/o no cumpla con los tres criterios diagnósticos de osteopenia de la prematuridad. Además de paciente que presente el diagnóstico de osteogénesis imperfecta.

4.2 Técnicas de experimentación

✓ **Instrumento**

- Hoja de recolección de datos del paciente (anexo 01)

✓ **Técnica**

- Observacional

4.3 Técnicas para el procesamiento y análisis de la información

4.3.1 Técnicas de recolección de datos

La recolección de la información se realizó en una base de datos en Excel, considerando los criterios de inclusión y los factores de riesgo a evaluar. La información fue tomada de la historia clínica de cada paciente,

considerando antecedentes y resultados de análisis de laboratorio necesarios para el estudio.

Para la recolección de datos, primero se establecieron las características de todos los prematuros que cumplan con los siguientes criterios: prematuros <37 semanas, con peso <1500 gramos al nacer, dato obtenido de la historia clínica. Se revisaron los valores del corte metabólico a los neonatos que tengan 28 días o más de vida extrauterina para procesar calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Luego de acuerdo a los resultados de los exámenes antes solicitados, a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, se le catalogó como paciente caso, 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 por método Capurro, antecedente de RCIU, antecedente de madre diabética, si el paciente es pequeño para la edad gestacional, presencia y severidad de displasia broncopulmonar, sepsis y número de eventos, presencia o antecedente de enterocolitis necrotizante, número de días de administración de diurético de asa, número de días y dosis de metilxantinas y uso prolongado de corticoide sistémico. Se considera como duración prolongada un tiempo de administración de 14 días o más para diurético de asa y metilxantinas, 5 días o más para corticoide sistémico. Para paciente control, será todo paciente prematuro <37 semanas, con peso <1500 gramos al nacer, que no cumpla con los criterios diagnósticos antes mencionados para osteopenia del prematuro y se determinarán igualmente la presencia o no de los factores de riesgo en estudio.

4.3.2 Análisis estadístico de datos

Los datos recolectados fueron consistenciados en forma manual, luego fueron codificados para crear una base de datos en la plataforma del paquete de software estadístico IBM SPSS para Windows versión 24 y EPIDAT versión 4.2. Luego se procesó utilizando el comando análisis y subcomando frecuencias, obteniendo tablas de frecuencias absolutas y relativas porcentuales, y tablas cruzadas, complementados por diagramas de barras. Los resultados editados fueron presentados en el programa de Microsoft Word 16. Para mejor análisis se utilizó las características del diseño de casos y controles, considerando dos controles por cada caso, para mejor interpretación y/o análisis de los resultados se utilizaron tablas y gráficas. Orientados siempre a cumplir los objetivos y verificar la hipótesis planteada.

Se utilizaron frecuencias relativas simples y porcentuales para identificar las características generales de los pacientes bajo estudio, para los grupos de casos y controles, se utilizó la prueba estadística no paramétrica Ji-Cuadrada, como indicador de la asociación que existe entre los probables factores de riesgo de osteopenia de la prematuridad en prematuros menores de 1500 g. Se usó la Razón de Odds (OR) o Razón de disparidad con una precisión dada. Para medir la fuerza de asociación entre cada variable y el resultado se calculará el OR, si $OR > 1$, entonces el factor a analizar, se le considerará como factor de riesgo (el IC no debe tener el 1) con IC al 95%. Los resultados serán evaluados usando la corrección de Yates con un valor p menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

5. RESULTADOS

Durante el año 2018, se hospitalizaron 162 neonatos con peso menor a 1500 g en el HRDC, de los cuales 31 pacientes fueron excluidos ya que no presentaron historia clínica completa (no contaban con resultados de laboratorio completos), se encontraron 42 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y diagnóstico de osteopenia de la prematuridad, debido a que se realiza un estudio de casos y controles con proporción 1:2, se seleccionaron 84 controles de los 89 pacientes restantes, siendo seleccionados de forma aleatoria.

TABLA 01. ESTRUCTURA DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN LA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018

GRUPO DE ESTUDIO	Frecuencia	Porcentaje
CASOS	42	33,3
CONTROLES	84	66,7
Total	126	100,0

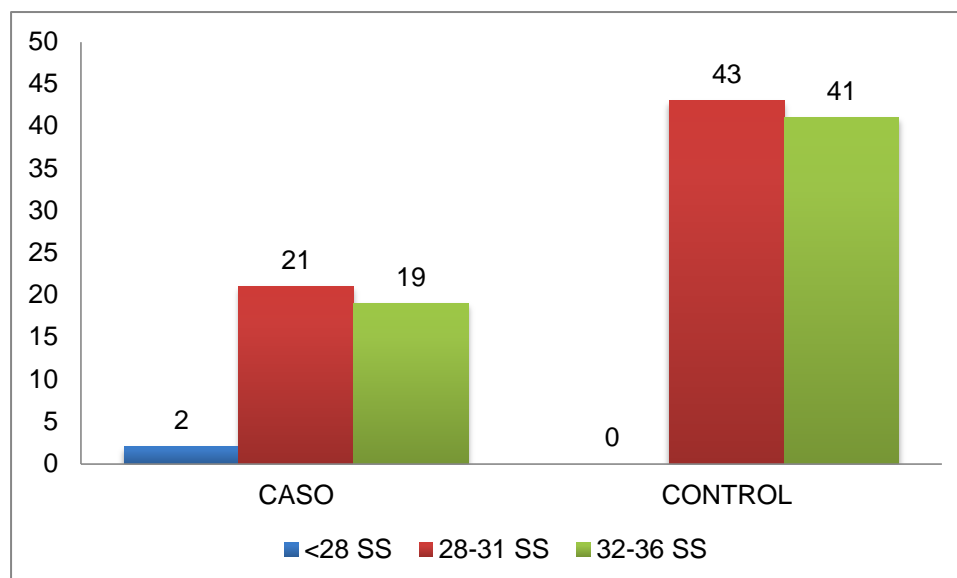
Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 02. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN LA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN EDAD GESTACIONAL EN CASOS Y CONTROLES

GRUPO DE ESTUDIO		CASO		CONTROL	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
EDAD GESTACIONAL (SS)	<28 SS	2	4.76%	0	0.00%
	28-31 SS	21	50.00%	43	51.19%
	32-36 SS	19	45.24%	41	48.81%
	TOTAL	42	100.00%	84	100.00%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRÁFICA 01. NÚMERO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN LA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN EDAD GESTACIONAL EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

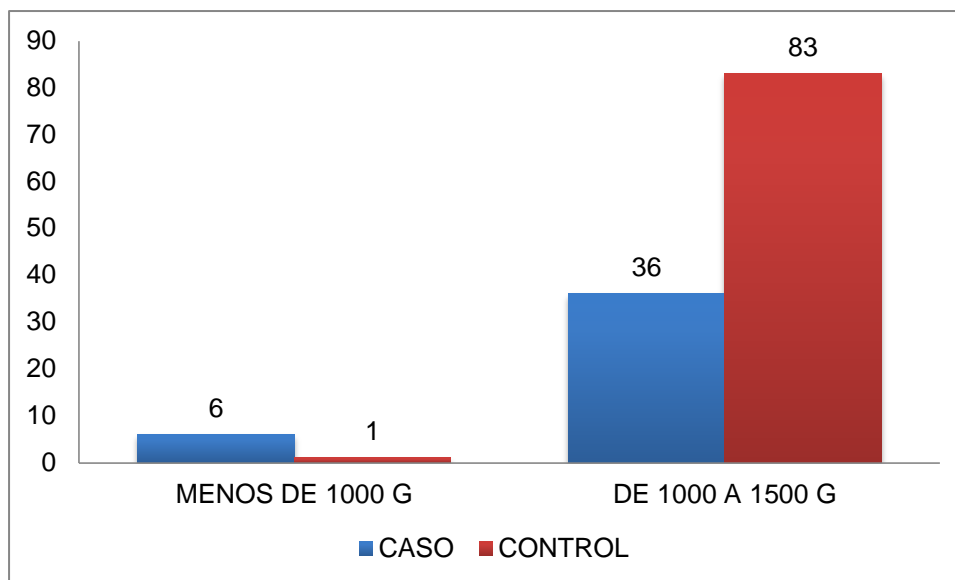
En la tabla N° 2 y gráfica N°01 se observa que del 100.00% del grupo de casos según edad gestacional, el 4.76% presenta una edad gestacional <28 ss, el 50% está entre 28 a 31 ss y el 45.24% está entre 32 a 36 ss; asimismo que del 100.00% del grupo controles, no se encuentran pacientes con edad gestacional <28 ss, el 51.19% está entre 28 a 31 ss, el 48.81% está entre 32 a 36 ss.

TABLA 03. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES CON Y SIN LA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PESO AL NACER EN CASOS Y CONTROLES

GRUPO DE ESTUDIO		CASO		CONTROL	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
PESO AL NACER	MENOS DE 1000 G	6	14.29%	1	1.19%
	DE 1000 A 1500 G	36	85.71%	83	98.81%
	TOTAL	42	100.00%	84	100.00%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRÁFICA 02. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES CON Y SIN LA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PESO AL NACER EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

En la tabla N° 03 y gráfico N° 02 se observa que del 100.00% del grupo de casos según peso al nacer el 14.29%, tiene un peso menor de 1000 g y el 85.71% tiene un peso entre 1000 a 1500 g; asimismo que del 100.00% del grupo controles, el 1.19% tiene un peso menor de 1000g, el 98.81% tiene un peso entre 1000 a 1500 g.

TABLA 04. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LOS DIAS DE VIDA DE EVALUACIÓN DEL PREMATURO CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN HRDC. 2018

GRUPO DE ESTUDIO	CASOS	CONTROLES
	Media	Media
DIAS VIDA	35,48	30,14

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

En la tabla N° 4 se observa que la media de días de vida para el diagnóstico de osteopenia de la prematuridad fue de 35,48 días, que son la edad en días de vida en el momento que se obtuvo la muestra de laboratorio para que el posterior diagnóstico según los resultados de estos. Así mismo la media de vida para obtención de muestras en el grupo de controles fue de 30,14 días.

TABLA 05. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA FOSFATEMIA MEDIDA EN EL PREMATURO CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN HRDC. 2018

GRUPO DE ESTUDIO		CASOS	CONTROLES
		Media	Media
FOSFATEMIA	< 5.0 mg/dl	3,68	3,69
	>= 5.0 mg/dl	-----	6,39

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

En la tabla N° 5 se observa que la media de la fosfatemia en el grupo de casos fue de 3.68, para el diagnóstico de osteopenia de la prematuridad. En el grupo de controles, hubo pacientes con fosfatemia menor de 5.0 mg/dl, siendo la media de la fosfatemia en este grupo de 3.69; así mismo hubo un grupo con fosfatemia mayor de 5.0 mg/dl, siendo la media de fosfatemia en este grupo de 6.39.

TABLA 06. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA CALCEMIA MEDIDA EN EL PREMATURO CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN HRDC. 2018

GRUPO DE ESTUDIO		CASOS	CONTROLES
		Media	Media
CALCEMIA	Hipocalcemia (< 8.0 mg/dl)	7,09	7,47
	Normocalcemia (8.0 - 11.0 mg/dl)	8,98	9,07

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

En la tabla N° 6 se observa que la media de la calcemia en el grupo de casos, para pacientes con hipocalcemia fue de 7.09, para pacientes con normocalcemia la media fue de 8.98; para el diagnóstico de osteopenia de la prematuridad. En el grupo de controles, hubo pacientes con hipocalcemia, siendo la media de la calcemia en este grupo de 7.47; así mismo hubo un grupo con normocalcemia, siendo la media de calcemia en este grupo de 9.07.

TABLA 07. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA FOSFATASA ALCALINA MEDIDA EN EL PREMATURO CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN HRDC. 2018

GRUPO DE ESTUDIO		CASOS	CONTROLES
		Media	Media
FOSFATASA ALCALINA	> 750 UI/L	1119,19	957,74
	≤ 750 UI/L	-----	600,09

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

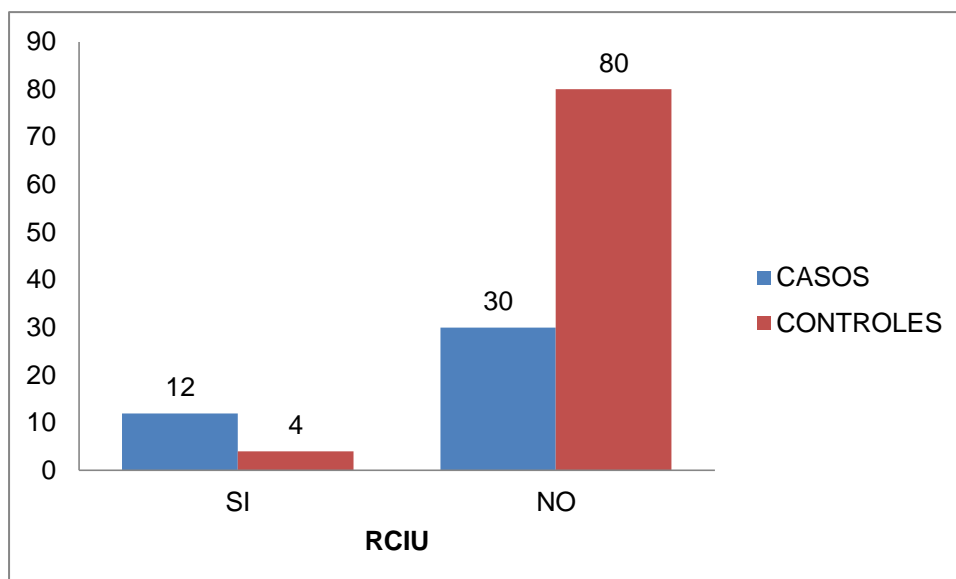
En la tabla N° 6 se observa que la media de fosfatasa alcalina en el grupo de casos, fue de 1118.19, para diagnóstico de osteopenia de la prematuridad. En el grupo de controles, hubo pacientes con valores de fosfatasa alcalina >750 UI/L, siendo la media de la fosfatasa alcalina en este grupo de 957.74, siendo menor que la media del grupo de casos; así mismo hubo un grupo con valores de fosfatasa alcalina ≤750 UI/L, siendo la media de la fosfatasa alcalina en este grupo de 600.09.

TABLA 08. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) EN CASOS Y CONTROLES

RCIU (RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO)		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
SI	N°	12	4	16
	%	75,0%	25,0%	100,0%
NO	N°	30	80	110
	%	27,3%	72,7%	100,0%
Total	N°	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRÁFICA 03. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 09. EVALUACIÓN DE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
OR para RCIU	8,000	2,393	26,744	X ² =14.318	p=0.000
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	2,750	1,814	4,169		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CONTROLES	0,344	0,146	0,809		
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 8 y la gráfica N° 3, que del 100.00% de pacientes que presentaron RCIU como antecedente, el 75% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el 25% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes que no presentaron RCI como antecedente, el 72.7% pertenecen al grupo de controles, mientras que 27.3% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que el mayor porcentaje de paciente con RCIU pertenecen al grupo de casos, mientras que el mayor porcentaje de pacientes sin RCIU pertenecen al grupo de controles.

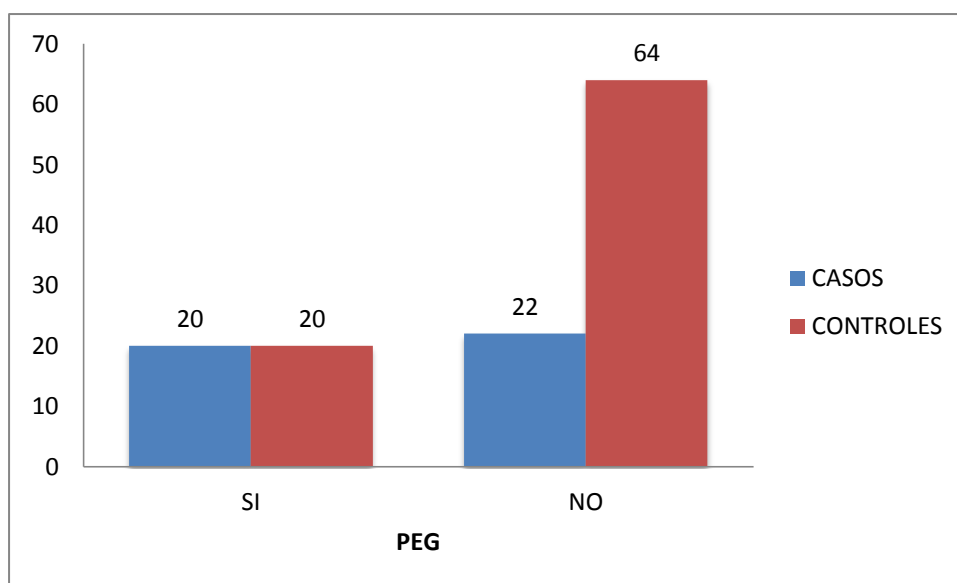
De acuerdo al análisis del RCIU hecho en la tabla N° 9, el RCIU es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente significativa ($p < 0.001$) y tiene 8 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 8.0; IC95%:2.393 – 26.744) que pacientes que no presentan RCIU como antecedente.

TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) EN CASOS Y CONTROLES

PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL (PEG)		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
SI	N°	20	20	40
	%	50,0%	50,0%	100,0%
NO	N°	22	64	86
	%	25,6%	74,4%	100,0%
Total	N°	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 04. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 11. EVALUACIÓN DE NEONATO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
OR para PEG (SI / NO)	2,909	1,325	6,388	X ² = 7,326	p= 0,07
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	1,955	1,215	3,144		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CONTROLES	0,672	0,481	0,938		
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 10 y la gráfica N° 4, que del 100.00% de pacientes que fueron PEG como antecedente, el 50% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 50% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes que no fueron PEG como antecedente, el 74.4% pertenecen al grupo de controles, mientras que 25.6% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que los pacientes PEG como antecedente, fueron en igual cantidad tanto en el grupo de casos como controles; mientras que el mayor porcentaje de pacientes PEG como antecedente, pertenecen al grupo de controles.

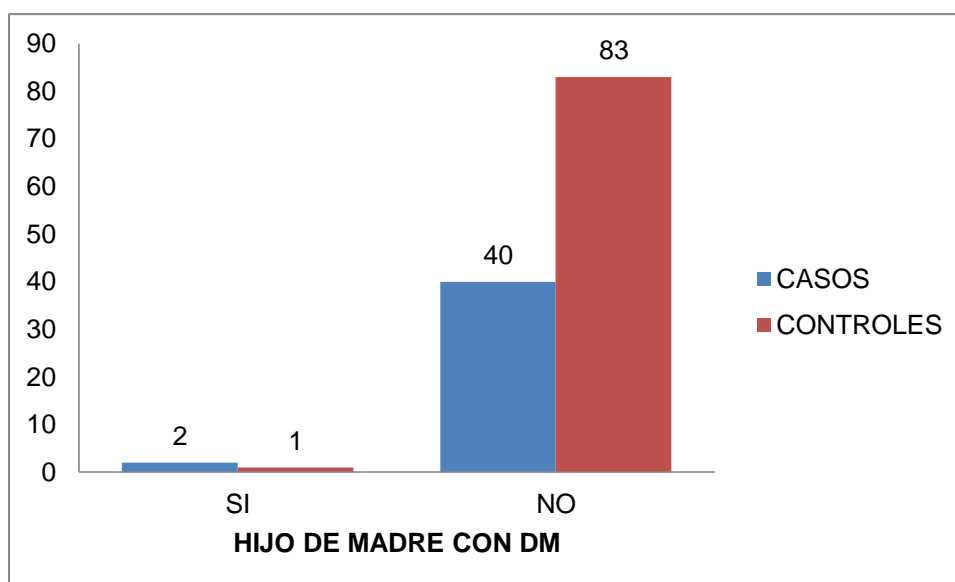
De acuerdo al análisis de pacientes PEG hecho en la tabla N° 11, el ser PEG es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, pero sin asociación significativa ($p > 0.05$), por lo que a pesar de que un paciente PEG tiene 2,909 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 2,909; IC95%:1.325 – 6.388) que pacientes que no son PEG como antecedente, este riesgo es poco significativo.

TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN SEAN HIJOS DE MADRE DIABÉTICA EN CASOS Y CONTROLES

HIJO DE MADRE CON DM		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
SI	N°	2	1	3
	%	66,7%	33,3%	100,0%
NO	N°	40	83	123
	%	32,5%	67,5%	100,0%
Total	N°	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 05. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN SEAN HIJOS DE MADRE DIABÉTICA EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 13. EVALUACIÓN DE NEONATO HIJO DE MADRE DIABÉTICA COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
OR para HIJO DE MADRE CON DM (SI/NO)	4,150	0,365	47,136	$\chi^2 = 1.537$	p= 0.215
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	2,050	0,885	4,747		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CONTROLES	0,494	0,099	2,459		
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 12 y la gráfica N° 5, que del 100.00% de pacientes que fueron hijos de madre diabética como antecedente, el 66.7% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 33.3% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes que no fueron hijos de madre diabética como antecedente, el 67.5% pertenecen al grupo de controles, mientras que 32.5% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que los pacientes hijos de madre diabética están en mayor porcentaje en el grupo de casos que en el grupo control, aunque se hayan presentado solo 3 casos en total. Mientras que los pacientes que no fueron hijos que madre diabética se presentaron en mayor porcentaje en el grupo de controles que en el de casos.

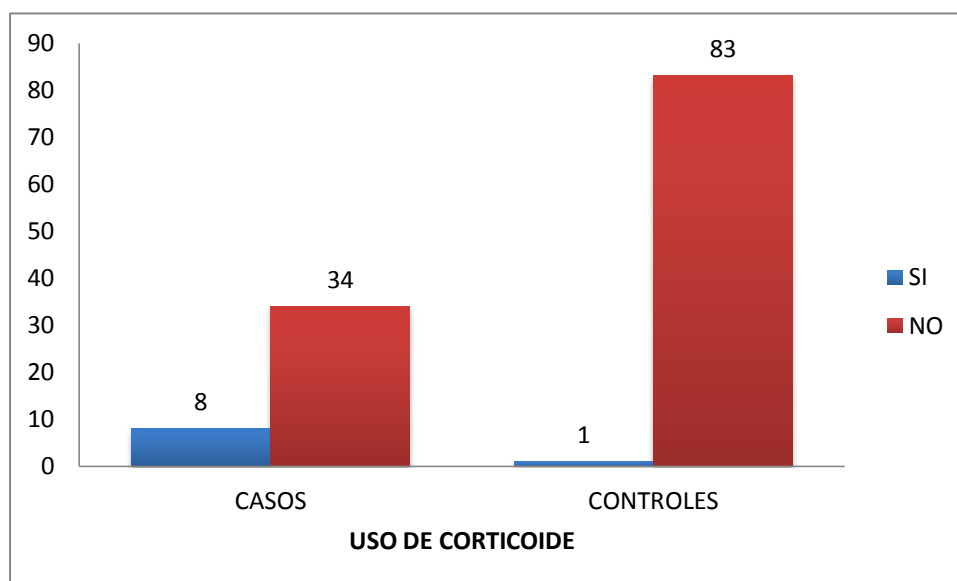
De acuerdo al análisis de pacientes hijos de madre diabética, hecho en la tabla N° 13, el ser hijo de madre diabética es un factor indiferente para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR=4.15; IC95%:0.365 – 47.136), debido a que el intervalo de confianza para el OR de este factor, incluye al valor de 1, aunque el estudio es muy limitado al analizar este factor, debido a que solo se han encontrado 3 pacientes en total que tengan este factor como antecedente, además de no tener asociación significativa ($p>0.05$).

TABLA 14. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO DE CORTICOIDES EN CASOS Y CONTROLES

USO DE CORTICOIDE		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
SI	N°	8	1	9
	%	88,9%	11,1%	100,0%
NO	N°	34	83	117
	%	29,1%	70,9%	100,0%
Total	N°	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 06. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO DE CORTICOIDES EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 15. EVALUACIÓN DEL USO DE CORTICOIDES COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
OR PARA USO DE CORTICOIDE	19,529	2,352	162,185	$\chi^2 = 13.462$	p=0.000
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	3,059	2,123	4,408		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CONTROLES	0,157	0,025	,0998		
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 14 y la gráfica N° 6, que del 100.00% de pacientes en los que usaron corticoides, el 88.9% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 11.1% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes en los que no se usaron corticoides, el 70.9% pertenecen al grupo de controles, mientras que 29.1% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que la mayoría de pacientes en los que se usó corticoides pertenecen al grupo de casos, mientras que la mayoría de pacientes en los que no se usó corticoides pertenecen al grupo de controles y que por lo tanto no presentan osteopenia de la prematuridad.

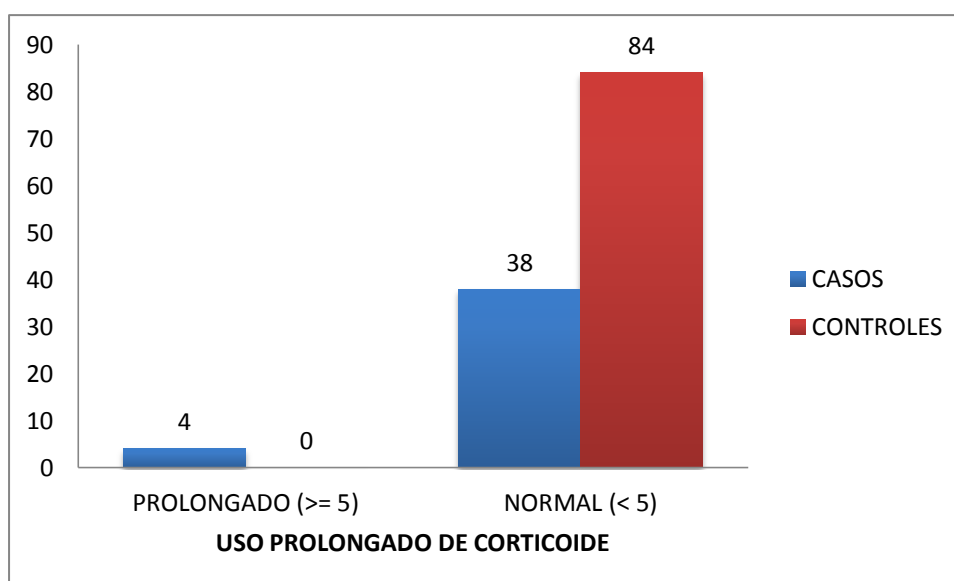
De acuerdo al análisis de pacientes en los que se usó corticoide, hecho en la tabla N° 15, el uso de corticoides en neonatos menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente significativa ($p < 0.001$) y tiene 19.529 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 19.529; IC95%:2.352 – 162.185) que los pacientes que no recibieron corticoides, esto independientemente si recibieron corticoide en forma prolongada (>5 días).

TABLA 16. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO PROLONGADO DE CORTICOIDES EN CASOS Y CONTROLES

DIAS USO DE CORTICOIDE		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
PROLONGADO (>= 5)	N°	4	0	4
	%	100,0%	0,0%	100,0%
NORMAL (< 5)	N°	38	84	122
	%	31,1%	68,9%	100,0%
Total	N°	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 07. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO PROLONGADO DE CORTICOIDES EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 17. EVALUACIÓN DEL USO PROLONGADO DE CORTICOIDES COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	3,211	2,466	4,180	X ² =8.262	p=0.004
N° de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 16 y la gráfica N° 7 que del 100.00% de pacientes en los que usaron corticoides en forma prolongada (>5 días), pertenecen al grupo de casos, no hubo pacientes con uso prolongado de corticoides en el grupo control. Así mismo, del 100% de pacientes en los que no se usaron corticoides en forma prolongada, el 68.9% pertenecen al grupo de controles, mientras que 31.1% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que todos los pacientes en los que se usó corticoide en forma prolongada presentaron osteopenia de la prematuridad.

De acuerdo al análisis de pacientes en los que se usó corticoide de forma prolongada, hecho en la tabla N° 17, el uso prolongado de corticoides en neonatos menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación significativa ($p < 0.05$) y tiene 3.211 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia

de la prematuridad (OR= 3.211; IC95%:2.466 – 4.180) que los pacientes que no recibieron corticoides en forma prolongada.

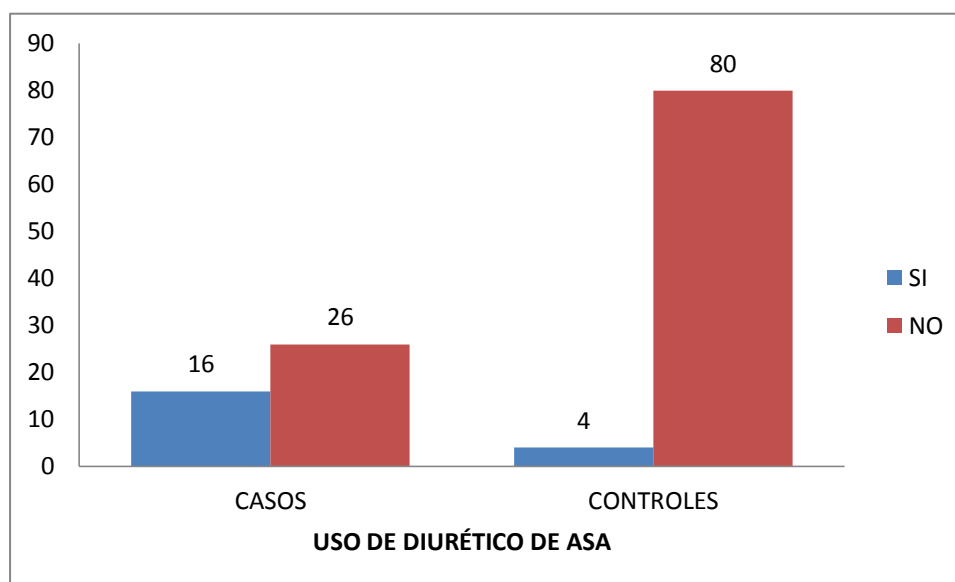
Viendo el análisis de las tablas anteriores, se evidencia que el uso de corticoides en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, independientemente de si se usa en forma prolongada o no.

TABLA 18. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO DE DIURÉTICO DE ASA EN CASOS Y CONTROLES

USO DE DIURÉTICO DE ASA		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
SI	Nº	16	4	20
	%	80,0%	20,0%	100,0%
NO	Nº	26	80	106
	%	24,5%	75,5%	100,0%
Total	Nº	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 08. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO DE DIURÉTICO DE ASA EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 19. EVALUACIÓN DEL USO DE DIURÉTICO DE ASA COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
OR para DIURETICO ASA (SI / NO)	12,308	3,776	40,119	X ² = 23,298	p= 0,000
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	3,262	2,188	4,863		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CONTROLES	0,265	0,110	0,641		
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 18 y la gráfica N° 8, que del 100.00% de pacientes en los que usaron diuréticos de asa, el 80.0% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 20.0% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes en los que no se usaron diuréticos de asa, el 75.5% pertenecen al grupo de controles, mientras que 24.5% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que la mayoría de pacientes en los que se usó diuréticos de asa pertenecen al grupo de casos, mientras que la mayoría de pacientes en los que no se usó diuréticos de asa pertenecen al grupo de controles y que por lo tanto no presentan osteopenia de la prematuridad.

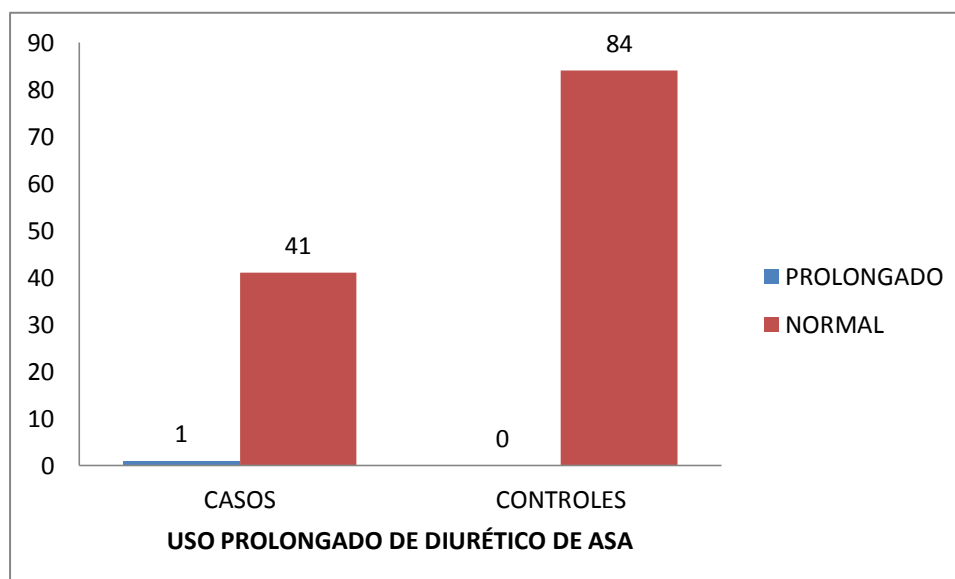
De acuerdo al análisis de pacientes en los que se usó diuréticos de asa, hecho en la tabla N° 19, el uso de diuréticos de asa en neonatos menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente significativa ($p < 0.001$) y tiene 12.308 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 12.308; IC95%:3.776 – 40.199) que los pacientes que no recibieron diuréticos de asa, esto independientemente si recibieron diuréticos de asa en forma prolongada (≥ 14 días).

TABLA 20. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO PROLONGADO DE DIURÉTICOS DE ASA EN CASOS Y CONTROLES

USO PROLONGADO DE DIURÉTICOS DE ASA		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
PROLONGADO	Nº	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
NORMAL	Nº	41	84	125
	%	32,8%	67,2%	100,0%
Total	Nº	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 09. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO PROLONGADO DE DIURÉTICOS DE ASA EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 21. EVALUACIÓN DEL USO PROLONGADO DE DIURÉTICOS DE ASA COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	3,049	2,372	3,918	$\chi^2 = 2.016$	p= 0.156
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 20 y la gráfica N° 8, solo en un paciente usaron diuréticos de asa en forma prolongada (≥ 14 días), el cual pertenece al grupo de casos, no hubo pacientes con uso prolongado de diuréticos de asa en el grupo control. Así mismo, del 100% de pacientes en los que no se usaron diuréticos de asa en forma prolongada, el 67.2% pertenecen al grupo de controles, mientras que 32.8% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que al único paciente en el que se usó corticoide en forma prolongada presentó osteopenia de la prematuridad.

De acuerdo al análisis de pacientes en los que se usó diuréticos de asa de forma prolongada, hecho en la tabla N° 21, el uso prolongado de diuréticos de asa en neonatos menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, pero que no presenta una asociación significativa ($p > 0.05$) y tiene 3.049 veces más riesgo para el

desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 3.049; IC95%:2.372 – 3.918) que los pacientes que no recibieron diurético de asa en forma prolongada, pero con poca asociación significativa.

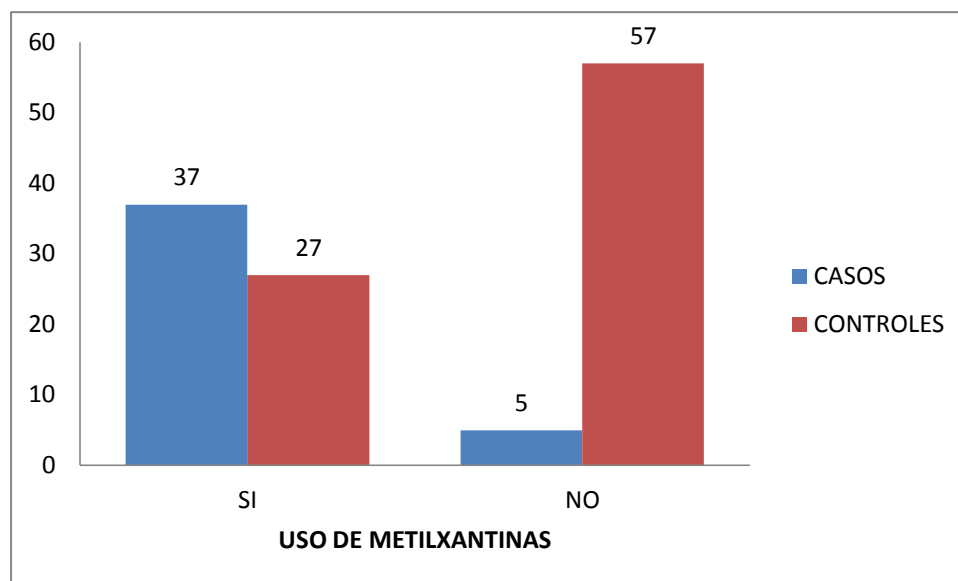
Viendo el análisis de las tablas anteriores, se evidencia que el uso de diuréticos de asa en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, independientemente de si se usa en forma prolongada o no, aunque el estudio se limita debido a que solo se encontró un paciente con uso prolongado de diuréticos de asa.

TABLA 22. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO DE METILXANTINAS EN CASOS Y CONTROLES

USO DE METILXANTINA		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
SI	N°	37	27	64
	%	57.81%	42.19%	100.00%
NO	N°	5	57	62
	%	8.06%	91.94%	100.00%
Total	N°	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 09. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO DE METILXANTINAS EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 23. EVALUACIÓN DEL USO DE METILXANTINAS COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	15,622	5,521	44,202	$\chi^2 = 32,869$	p= 0,000
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 22 y la gráfica N° 8, que del 100.00% de pacientes en los que usaron metilxantinas, el 57.81% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 42.19% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes en los que no se usaron metilxantinas, el 91.94% pertenecen al grupo de controles, mientras que 8.06% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que la mayoría de pacientes en los que se usó metilxantinas pertenecen al grupo de casos, es decir desarrollaron osteopenia de la prematuridad; mientras que la mayoría de pacientes en los que no se usó metilxantinas pertenecen al grupo de controles y que por lo tanto no presentan osteopenia de la prematuridad.

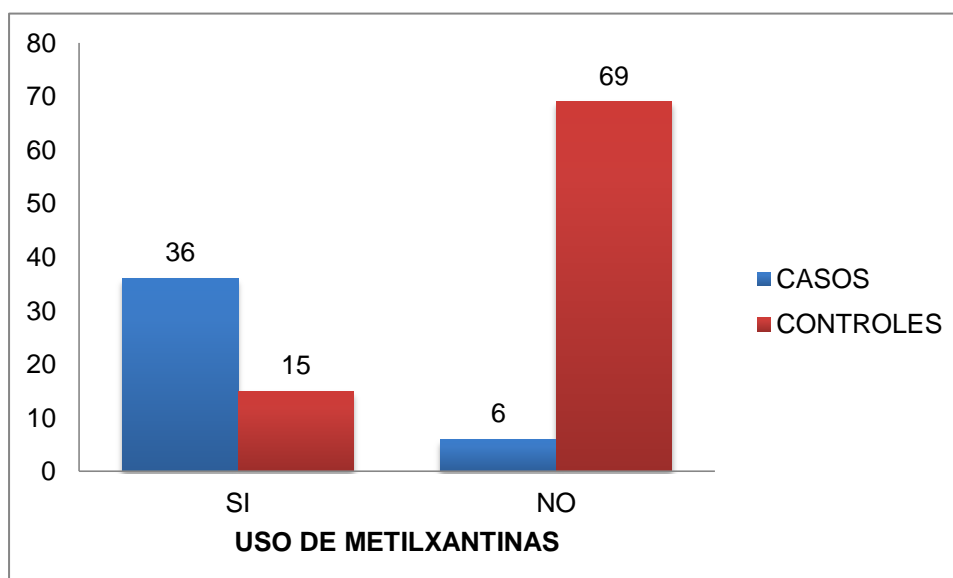
De acuerdo al análisis de pacientes en los que se usó metilxantinas, hecho en la tabla N° 23, el uso de metilxantinas en neonatos menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente significativa ($p < 0.001$) y tiene 15.622 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 15.622; IC95%:5.521 – 44.202) que los pacientes que no recibieron metilxantinas, esto independientemente si recibieron metilxantinas en forma prolongada (≥ 14 días).

TABLA 24. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO PROLONGADO DE METILXANTINAS EN CASOS Y CONTROLES

USO DE METILXANTINA		GRUPO DE ESTUDIO		Total
		CASOS	CONTROLES	
SI	N°	36	15	51
	%	70,59%	29,41%	100,00%
NO	N°	6	69	75
	%	8,00%	92,00%	100,00%
Total	N°	42	84	126
	%	33,3%	66,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 10. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN USO PROLONGADO DE METILXANTINAS EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 25. EVALUACIÓN DEL USO PROLONGADO DE METILXANTINAS COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	27,6	9,864	77,228	$\chi^2 = 50,733$	p= 0,000
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 24 y la gráfica N° 10, que del 100.00% de pacientes en los que usaron metilxantinas de forma prolongada (≥ 14 días), el 70.59% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 29.41% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes en los que no se usaron metilxantinas de forma prolongada, el 92.00% pertenecen al grupo de controles, mientras que 8.00% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, la mayoría de pacientes que recibieron metilxantinas de forma prolongada, desarrollaron osteopenia de la prematuridad.

De acuerdo al análisis de pacientes en los que se usó metilxantinas de forma prolongada, hecho en la tabla N° 25, el uso prolongado metilxantinas en neonatos menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente

significativa ($p < 0.001$) y tiene 27.6 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 27.6; IC95%:9.864 – 77.228) que los pacientes que no recibieron corticoides en forma prolongada.

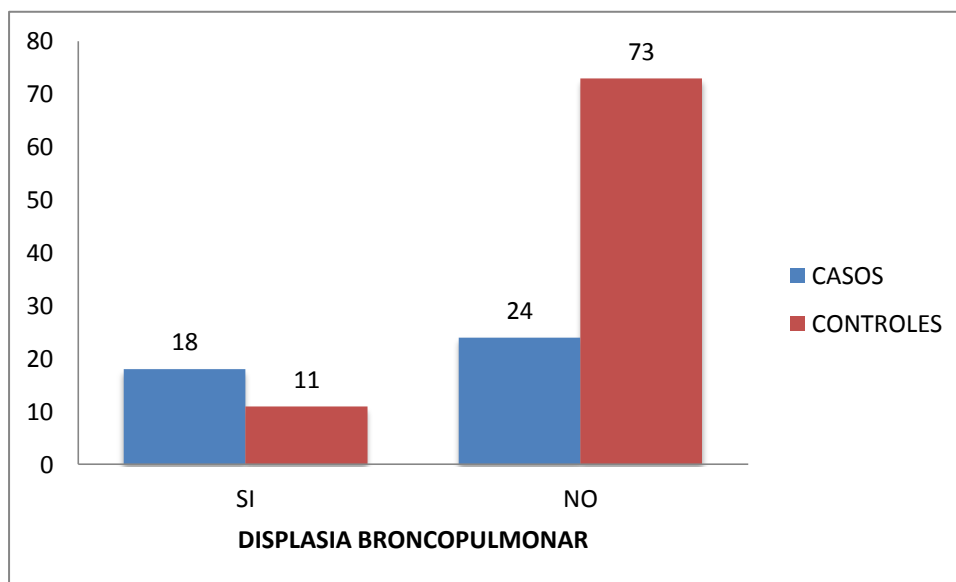
Viendo el análisis de las tablas anteriores, se evidencia que el uso de metilxantinas en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, independientemente de si se usa en forma prolongada o no, aunque se evidencia que el uso prolongado tiene 76.70% más probabilidades de desarrollar osteopenia de la prematuridad, que pacientes que reciben metilxantinas, pero no de forma prolongada (OR DE 15.622 Y OR de 27.6 respectivamente).

TABLA 26. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PRESENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR Y GRADOS, EN CASOS Y CONTROLES

DISPLASIA BRONCOPULMONAR	GRUPO DE ESTUDIO				Total
	CASOS		CONTROLES		
	FRECUENCIA	(%)	FRECUENCIA	(%)	
SI	18	62.07%	11	37.93%	29
GRADOS DE DBP					
NINGUNO	24	24.74%	73	75.26%	97
LEVE	3	25.00%	9	75.00%	12
MODERADO	15	88.24%	2	11.76%	17
SEVERO	0	0.00%	0	0.00%	0

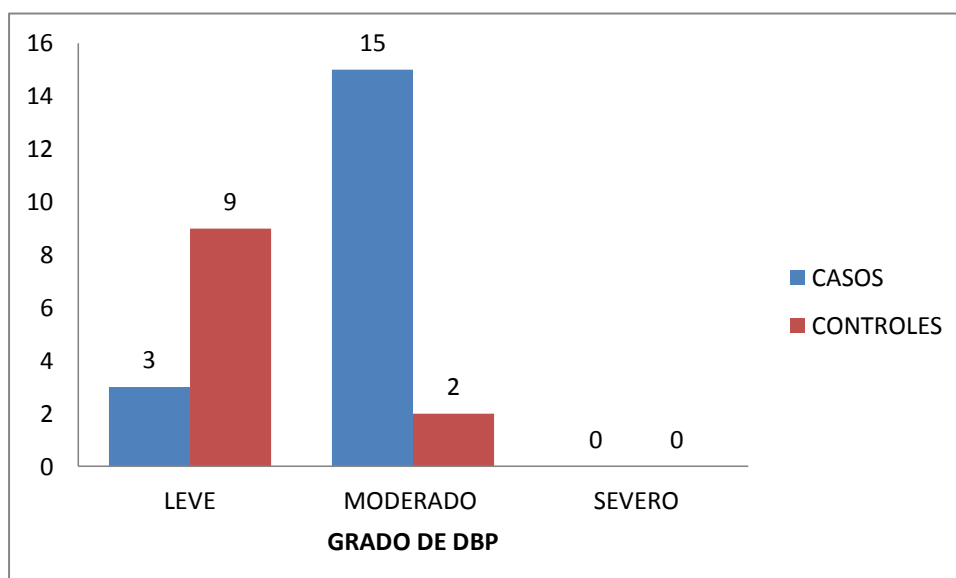
Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 11. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PRESENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR, EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 12. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN GRADO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR, EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 27. EVALUACIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	4,977	2,063	12,005	$X^2 = 12,368$	p= 0,0004
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 28. EVALUACIÓN DE LOS GRADOS DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
OR PARA DBP LEVE	0,641	0,164	2,504	$X^2 = 0,103$	p= 0,747
OR PARA DBP MODERADA	22,777	4,892	106,054	$X^2 = 23,875$	p= 0,000
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 26 y la gráfica N° 11, que del 100.00% de pacientes que presentaron displasia broncopulmonar, el 62.07% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 37.93% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes que no presentaron displasia broncopulmonar, el 75.26% pertenecen al grupo de controles, mientras que 24.74% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, la mayoría de pacientes que presentaron displasia broncopulmonar, desarrollaron osteopenia de la prematuridad. Evaluando los grados de DBP tanto en casos como controles se observa que el 75% de pacientes que presentaron DBP leve, pertenecen al grupo de controles, mientras que el 25% pertenece al grupo de casos; de los pacientes que presentaron DBP moderada, 88.24% pertenece al grupo de casos, mientras que 11.76% pertenece al grupo de controles. Por lo que se evidencia que de los pacientes que desarrollaron osteopenia de la prematuridad, más displasia broncopulmonar, la mayoría tuvo DBP moderada; así mismo, de los pacientes que no desarrollaron osteopenia, la mayoría solo tuvo DBP leve.

De acuerdo al análisis de pacientes que presentaron DBP, hecho en la tabla N° 27, la presencia de displasia broncopulmonar en neonatos menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente significativa ($p < 0.001$) y tiene 4.977 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 4.977; IC95%:2.063 – 12.005) que los pacientes que no tuvieron DBP como diagnóstico. Así mismo de acuerdo al análisis

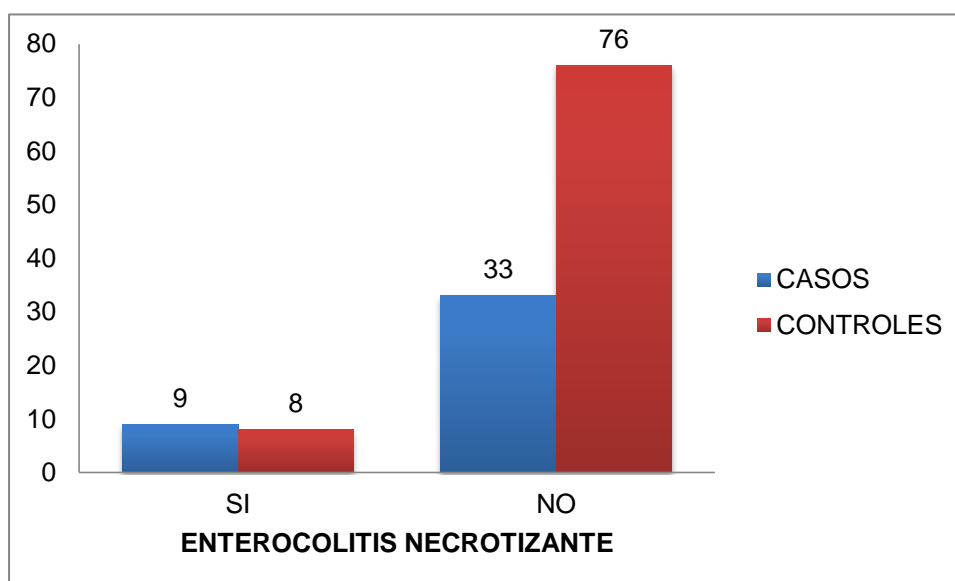
de la tabla N° 28, donde se evalúa los grados de DBP de forma independiente como factores de riesgo para osteopenia de la prematuridad; la DBP leve no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia por tener un $OR < 1$ ($OR = 0.641$; $IC_{95\%}: 0.164 - 2.504$) y su intervalo de confianza incluye el valor de 1; además de que no presenta asociación significativa ($p > 0.05$). Por otra parte, la DBP moderada si es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente significativa ($p < 0.001$) y tiene 22.777 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad ($OR = 22.777$; $IC_{95\%}: 4.892 - 106.054$) que los pacientes que no tuvieron DBP moderada como diagnóstico. Así, a pesar de que en general, la displasia broncopulmonar representa un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, solo la DBP moderada es un factor de riesgo significativo para esta enfermedad, excluyendo la DBP severa, debido a que no se reportaron casos durante el tiempo de estudio, por lo que no se pudo analizar para saber es un factor de riesgo para osteopenia al igual que la DBP moderada.

TABLA 29. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PRESENCIA DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE Y GRADOS, EN CASOS Y CONTROLES

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	GRUPO DE ESTUDIO				Total
	CASOS		CONTROLES		
	FRECUENCIA	(%)	FRECUENCIA	(%)	
SI	9	52.94%	8	47.06%	17
GRADOS DE NEC					
NINGUNO	33	30.28%	76	69.72%	109
GRADO I	1	16.67%	5	83.33%	6
GRADO II	8	72.73%	3	27.27%	11
GRADO III	0	0.00%	0	0.00%	0

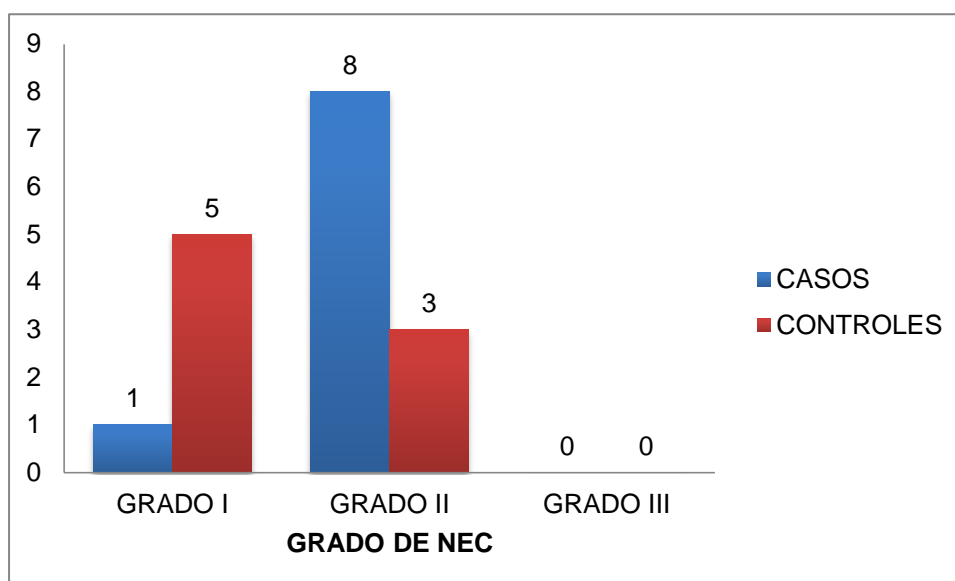
Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 13. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PRESENCIA DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 14. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN GRADO DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 30. EVALUACIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	2,591	0,919	7,303	$\chi^2 = 2,456$	p= 0,117
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 31. EVALUACIÓN DE LOS GRADOS DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
OR PARA NEC GRADO I	0,385	0.043	3.408	$X^2= 0,1969$	p= 0,657
OR PARA NEC GRADO II	6,352	1,588	25,405	$X^2= 6,586$	p= 0,010
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 29 y la gráfica N° 13, que del 100.00% de pacientes que presentaron enterocolitis necrotizante, el 52.94% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 47.06% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes que no presentaron enterocolitis necrotizante, el 69.72% pertenecen al grupo de controles, mientras que 30.28% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, la mayoría de pacientes que presentaron enterocolitis necrotizante, desarrollaron osteopenia de la prematuridad. Evaluando los grados de enterocolitis necrotizante tanto en casos como controles se observa que el 83.33% de pacientes que presentaron NEC grado I, pertenecen al grupo de controles, mientras que el 16.67% pertenece al grupo de casos; de los pacientes que presentaron NEC grado II, 72.73% pertenece al grupo de casos, mientras que 27.27% pertenece al grupo de controles. Por lo que se evidencia que de los pacientes que desarrollaron osteopenia de la

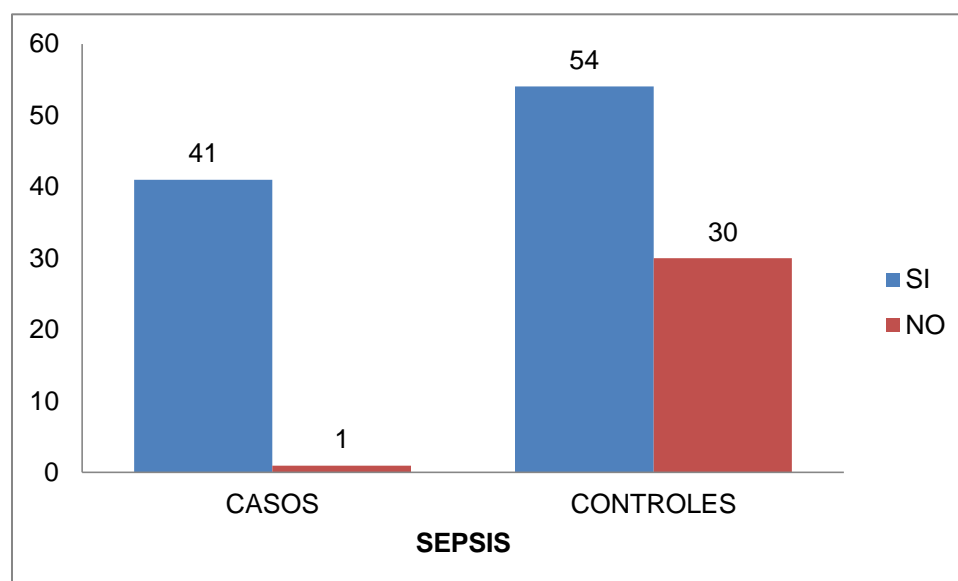
prematuridad, más enterocolitis necrotizante, la mayoría tuvo NEC grado II; así mismo, de los pacientes que no desarrollaron osteopenia, la mayoría solo tuvo NEC grado I. De acuerdo al análisis de pacientes que presentaron enterocolitis necrotizante, hecho en la tabla N° 30, la presencia de enterocolitis necrotizante en general, para neonatos menores de 1500 g, es un factor indiferente (OR= 2.591; IC95%:0.919 – 7.303) para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, debido a que su intervalo de confianza incluye el valor de 1, presentando, además, una asociación no significativa ($p>0.05$). Así mismo de acuerdo al análisis de la tabla N° 31, donde se evalúa los grados de NEC de forma independiente como factores de riesgo para osteopenia de la prematuridad; la NEC grado I no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia por tener un $OR<1$ (OR= 0.385; IC95%:0.043 – 3.408) y su intervalo de confianza incluye el valor de 1; además de que no presenta asociación significativa ($p>0.05$). Por otra parte, la NEC grado II si es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación significativa ($p<0.05$) y tiene 6.352 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 6.352; IC95%:1.588 – 25.405) que los pacientes que no tuvieron NEC grado II como diagnóstico. Así, a pesar de que en general, la enterocolitis necrotizante representa un factor indiferente de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, la NEC grado II es un factor de riesgo significativo para esta enfermedad, excluyendo la NEC grado III, debido a que no se reportaron casos durante el tiempo de estudio, por lo que no se pudo analizar para saber es un factor de riesgo para osteopenia al igual que la NEC grado II.

TABLA 32. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PRESENCIA DE SEPSIS Y NÚMERO DE EPISODIOS, EN CASOS Y CONTROLES

SEPSIS	GRUPO DE ESTUDIO				Total
	CASOS		CONTROLES		
	FRECUENCIA	(%)	FRECUENCIA	(%)	
SI	41	43.16%	54	56.84%	95
N° DE EPISODIOS					
NINGUNO	1	3.23%	30	96.77%	31
1 EPISODIO	11	20.37%	43	79.63%	54
2 EPISODIOS	28	71.79%	11	28.21%	39
3 EPISODIOS	2	0.00%	0	0.00%	0

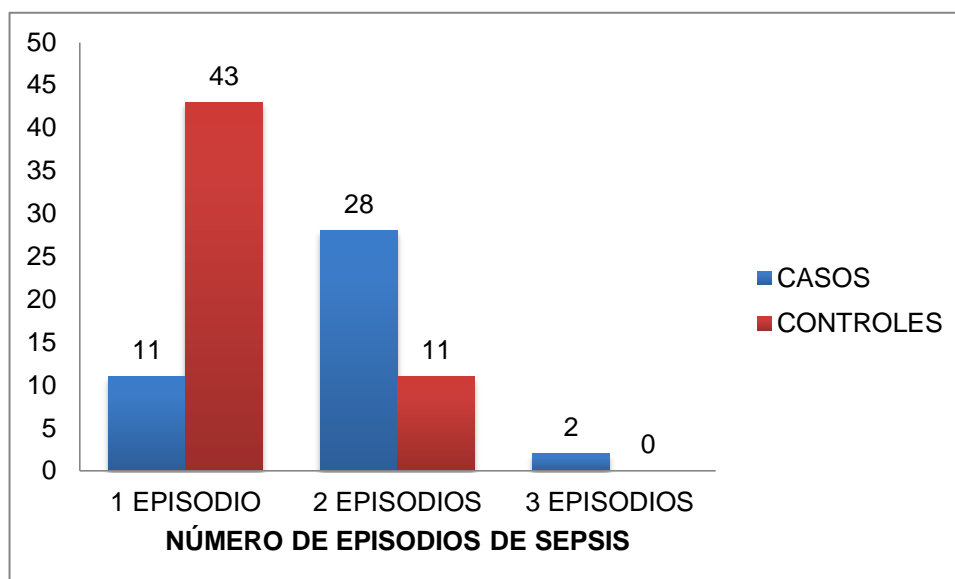
Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 15. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN PRESENCIA DE SEPSIS, EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

GRAFICA 16. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO DE PREMATUROS MENORES DE 1500 G CON Y SIN OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018. SEGÚN GRADO NÚMERO DE EPISODIOS DE SEPSIS, EN CASOS Y CONTROLES



Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 33. EVALUACIÓN DE SEPSIS COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
Para cohorte GRUPO DE ESTUDIO = CASOS	27,777	2,981	174,006	$\chi^2 = 15,022$	p= 0,000
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

TABLA 34. EVALUACIÓN DE NÚMERO DE EPISODIOS DE SEPSIS COMO FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA DE LA PREMATURIDAD EN PREMATUROS MENORES DE 1500 G, ATENDIDOS EN EL HRDC, 2018.

ESTIMACIÓN DE RIESGO	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		Ji cuadrado de asociación	p value
		Inferior	Superior		
OR 1 EPISODIO DE SEPSIS	0,338	0.15	0.76	$\chi^2= 6.161$	p= 0,013
OR 2 EPISODIOS DE SEPSIS	13,272	5,386	32,707	$\chi^2= 36,134$	p= 0,000
OR 3 EPISODIOS DE SEPSIS	10,432	0,489	222,353	$\chi^2= 1,506$	p= 0,219
N de casos válidos	126				

Fuente: Historias clínicas de la unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Enero a diciembre del 2018.

Como se observa en la tabla N° 32 y la gráfica N° 15, que del 100.00% de pacientes que presentaron sepsis, el 43.16% de estos pertenecen al grupo de casos, mientras que el otro 56.84% pertenecen al grupo de control. Así mismo, del 100% de pacientes que no presentaron sepsis, el 96.77% pertenecen al grupo de controles, mientras que 3.23% pertenecen al grupo de casos. Evidenciándose así, que la mayoría de pacientes que presentaron y no sepsis, no desarrollaron osteopenia de la prematuridad. Evaluando el número de episodios de sepsis tanto en casos como controles, se observa que el 79.63% de pacientes que presentaron 1 episodio de sepsis, pertenecen al grupo de controles, mientras que el 20.37% pertenece al grupo de casos; de los pacientes que presentaron 2 episodios de sepsis, 71.79% pertenecen al grupo de casos, mientras que 28.21% pertenece al grupo de controles. Por lo que se evidencia que de los

pacientes que desarrollaron osteopenia de la prematuridad, más sepsis, la mayoría tuvo 2 episodios de sepsis; así mismo, de los pacientes que no desarrollaron osteopenia, la mayoría solo tuvo un episodio de sepsis.

De acuerdo al análisis de pacientes que presentaron sepsis, hecho en la tabla N° 33, la presencia de sepsis en general, en neonatos menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente significativa ($p < 0.001$) y tiene 27.777 veces más riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 27.777; IC95%:2.981 – 174.006) que los pacientes que no tuvieron sepsis como diagnóstico.

Así mismo de acuerdo al análisis de la tabla N° 34, donde se evalúa el número de episodios de sepsis de forma independiente como factores de riesgo para osteopenia de la prematuridad; la presencia de 1 episodio de sepsis no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia por tener un $OR < 1$ (OR= 0.338; IC95%:0.15 – 0.75); a pesar de que presenta asociación significativa ($p < 0.05$).

Por otra parte, la presencia de 2 episodios de sepsis, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, presentando una asociación altamente significativa ($p < 0.001$) y tiene 13.272 veces más

riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 13.272; IC95%:5.386 – 32.707) que los pacientes que no tuvieron 2 episodios de sepsis como diagnóstico.

La presencia de 3 episodios de sepsis es un factor indiferente (OR= 10.432; IC95%:0.489 – 222.353) para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, debido a que su intervalo de confianza incluye el valor de 1, presentando, además, una asociación no significativa ($p>0.05$). Así, a pesar de que en general, la sepsis representa un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, solo la presencia de 2 episodios de sepsis es un factor de riesgo significativo.

6. CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

Dentro de los resultados obtenidos, de los 162 prematuros con peso menor de 1500 gramos, se diagnosticó osteopenia de la prematuridad en 42 pacientes, que representa un porcentaje de 20.37%, cifra mayor a las reportadas por A. Montaner et al y por W. Chen et al, quienes reportaron porcentajes de 6.7% y 15,1% respectivamente (20) (19).

Según la edad gestacional, el 50% de los casos estuvo en el grupo de 28 – 31 semanas, lo que concuerda con el estudio de Rios Moreno et al (4), esto debido a que la aparición de la osteopenia de la prematuridad es inversamente proporcional a la edad gestacional, es decir que hay mayor incidencia en prematuros menores de 28 semanas, la osteopenia se presenta en mayor cantidad en pacientes mayores de 28 semanas debido a que tienen menos mortalidad y sobreviven el tiempo necesario para hacer el diagnóstico de osteopenia de la prematuridad.

Según el peso al nacer, el 85.71% de los pacientes que desarrollaron osteopenia de la prematuridad, estuvieron en el grupo de 1000 a 1500 gramos, esto se explica debido a la mayor supervivencia en los neonatos, el cual es directamente proporcional al peso. Pero en el grupo de menores de 1000 gramos, del 100%, el 85.71% de estos pacientes desarrollaron osteopenia, mientras que en el grupo de 1000 a 1500 gramos, solo el 30.25% de los pacientes desarrolló osteopenia, estos resultados son mayores que los

resultados de C. Tapia et al (14), que reportó que el 67% de sus pacientes con osteopenia tuvieron un peso entre 1000 a 1500 gramos y solo el 37% tuvo un peso menor de 1000 gramos. Esto se podría explicar, debido a que los pacientes con peso <1000 gramos tienen menor edad gestacional y menor masa ósea, esto sumado a que la mayor parte de la mineralización ósea ocurre a través de una transferencia activa de la placenta en los últimos tres meses de embarazo, por lo que estos pacientes al ser prematuros no tienen una mineralización ósea adecuada y esta falta de minerales aumenta si el paciente presenta menor peso y menor edad gestacional (26).

En el diagnóstico de osteopenia de la prematuridad, se tomaron en cuenta valores de fosfatemia, calcemia y fosfatasa alcalina.

La media de fosfatemia en los casos para diagnóstico fue de 3.68 mg/dl, cifra menor que la media encontrada por Rios Moreno et al (4) que obtuvo una media de 2.4 mg/dl, mientras que S. Viswanathan et al (8) quien obtuvo una media de 4.5 mg/dl. Estos valores están dentro los rangos para diagnóstico de osteopenia, ya que los valores de corte para hipofosfatemia es < 3,5-5,0 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l) (2)(7)(10).

La media de la calcemia en los casos fue de 7.09 mg/dl, cifra similar encontrada por Rios Moreno et al (4) que obtuvo una media de 7.5 mg/dl, mientras que S. Viswanathan et al (8), obtuvo una media mucho mayor de 9.44, esto debido a que en su estudio, los pacientes recibieron tratamiento preventivo para osteopenia con suplementación de calcio y fósforo, por lo que

pudo obtener valores de calcio dentro de lo normal. Estos valores están dentro los rangos para diagnóstico: hipocalcemia (<8.0 mg/dl) o normocalcemia (8.0-11 mg/dl) (7)(10). A pesar que los niveles séricos de calcio suelen ser normales en los bebés con osteopenia debido a la rápida respuesta de los receptores de detección de calcio en las glándulas paratiroides, el uso de glucocorticoides, diuréticos y metilxantinas como cafeína y aminofilina, que son factores de riesgo a estudiar, producen un agotamiento crónico de calcio y llevar a un hiperparatiroidismo secundario en el neonato (37)(38).

La media de fosfatasa alcalina en los casos fue de 1119,19 UI/L, cifra similar encontrada por Rios Moreno et al (4) que obtuvo una media de 1069 UI/L, mientras que Alicia Montaner et al (20), obtuvo una media de 1300 UI/L. Estos valores están dentro los rangos para diagnóstico, ya que el valor de corte óptimo en el que se detecta la osteopenia es de 750 UI / L con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80,77% (17)(33).

Los factores evaluados se dividieron según sean factores de riesgo ginecoobstétricos (RCIU e hijo de madre diabética), factores de riesgo del neonato (pequeño para edad gestacional) factores de riesgo relacionados con la atención médica (uso prolongado de corticoide, diuréticos de asa y uso de metilxantinas) y si comorbilidades (displasia broncopulmonar, NEC y sepsis) son factores de riesgo para el desarrollo de osteopenia del prematuro.

Se demostró que el RCIU es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 8.0, IC95%: 2.393 – 26.744; p=0.000). Resultados similares fueron obtenidos por Alicia Montaner et al (20), quienes asociaron al RCIU de forma independiente al desarrollo de osteopenia (OR= 9,65; IC 95% 3,48-26,76; p < 0,001), caso contrario a Rios Moreno et al (4), quien evidenció que el RCIU es un factor indiferente para el desarrollo de osteopenia (OR= 1.13; IC 95% 0.28-4.46), debido a que su índice de confianza incluía el valor de 1. Esta asociación podría ser debida a que en el RCIU hay una modesta disminución en la tasa de crecimiento en el feto y este gastará más energía en la circulación placentaria para tratar de obtener los requerimientos necesarios para su desarrollo, entre ellos destaca un déficit de calcio en pacientes con RCIU, debido a una inadecuada transferencia materno-fetal de minerales (15)(23).

Que un neonato sea pequeño para la edad gestacional (PEG) (OR= 2,909; IC95%:1.325 – 6.388; p= 0.07) no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, debido a que no tiene asociación significativa (p<0.05). Esto se concuerda con los resultados obtenidos por S. Viswanathan (8) et al, quien tampoco encontró asociación significativa entre el ser PEG y osteopenia de la prematuridad (p=1.0), también concuerda con los resultados de W. Chen (19), quien evidenció que ser PEG es no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia, al no tener asociación significativa (p= .006). Esto debido a pesar de que se presenta un OR>1, no presenta asociación significativa, porque de las diversas causas que hacen que un neonato sea

PEG, muchas no intervienen con el metabolismo fosfo-cálcico en el feto y hay más asociación cuando un neonato es PEG y además presenta RCIU (5).

El ser hijo de madre diabética no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR=4.15; IC95%:0.365 – 47.136, $p=0.215$), además de no tener asociación significativa ($p<0.05$). Esto se concuerda con los resultados obtenidos por S. Viswanathan et al (8), quien tampoco encontró asociación significativa entre el ser hijo de madre diabética y osteopenia de la prematuridad ($p=0.22$). Así, a pesar de que la bibliografía reporta que la diabetes es un factor de riesgo para osteopenia, debido a que produce insuficiencia placentaria, lo que conlleva a un suministro insuficiente de nutrientes del madre al feto (23), en este estudio no se pudo determinar como factor de riesgo, debido al escaso número de pacientes que fueron hijos de madre diabética (3 en total), lo que limita el estudio para determinar si este factor de riesgo es significativo.

El uso prolongado de corticoides en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 3.211; IC95%:2.466 – 4.180, $p=0.004$) presentando una asociación significativa ($p<0.05$). Estos resultados concuerdan con los resultados de Rios Moreno et al (4), que evidenció que el uso prolongado de corticoides por 5 días o más es un factor de riesgo para osteopenia (OR= 9.54; IC95%: 2.06– 44.16, $p=0.002$); esto también concuerda con los resultados de S. Viswanathan et al (8), quien encontró asociación significativa entre el uso

prolongado de corticoides y osteopenia ($p= 0.01$). Esto debido a que corticoides a dosis prolongadas, han demostrado ser capaces de suprimir la actividad osteoblástica en humanos, lo que disminuye la absorción de Ca y P y este sea eliminado por la orina (2)(24).

El uso de diuréticos de asa en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 12.308; IC95%:3.776 – 40.199, $p= 0,000$), presentando una asociación altamente significativa ($p<0.001$), pero el uso prolongado de estos (≥ 14 días) no presenta una asociación significativa ($p>0.05$), esto debido a las limitaciones en el estudio, ya que solo se encontró un solo paciente en el que se usó diurético de asa en forma prolongada. W. Chen et al (19) obtuvo resultados similares es cuanto a la asociación de diuréticos de asa con osteopenia, independientemente de los días de uso y también evidenció que el uso de diuréticos de asa es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia (OR= 4.167; IC95%:1.133 – 15.328, $p= 0,028$); por otra parte S. Viswanathan et al (8) y Alicia Montaner (20) evidenciaron una asociación altamente significativa entre el uso prolongado de diuréticos de asa y osteopenia de la prematuridad ($p<0.001$), posiblemente a que encontraron más pacientes en su estudio que usaron diuréticos de asa por más de 14 días, en total fueron 71 y 19 respectivamente. Los diuréticos de asa favorecen la pérdida de minerales en la orina, por lo que su uso de forma prolongada, predispone un agotamiento crónico de calcio, el cual es el mineral más importante en la mineralización ósea del prematuro (4) (10).

El uso prolongado metilxantinas en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 27.6; IC95%:9.864 – 77.228, $p= 0,000$), presentando una asociación altamente significativa ($p<0.001$). Esto concuerda con los resultados obtenidos con W. Chen et al (19) quienes también evidenciaron que el uso prolongado de metilxantinas es un factor de riesgo para osteopenia (OR= 5.0; IC95%:1.311 – 19.074, $p= 0,014$), teniendo asociación significativa ($p<0.05$). Las metilxantinas son medicamentos que se usan para tratar el apnea del prematuro, pero además a nivel renal inducen un estado de calciuria, aumentando las pérdidas renales de calcio por la orina, además de que aumenta la producción de osteoclastos y consecuentemente aumenta la resorción ósea en el prematuro (29)(30).

La displasia broncopulmonar moderada es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 22.777; IC95%:4.892 – 106.054; $p= 0,000$), presentando una asociación altamente significativa ($p<0.001$), mientras que la displasia broncopulmonar leve no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia por tener un $OR<1$ (OR= 0.641; IC95%:0.164 – 2.504; $p= 0,747$), además de que no presenta asociación significativa ($p>0.05$). Estuvo concuerda con los resultados obtenidos por Rios Moreno et al (4), quien evidenció igualmente que la displasia broncopulmonar moderada es un factor de riesgo para osteopenia (OR= 3.13; IC95%:1.44 – 6.81), mientras que la displasia broncopulmonar leve no es un factor de riesgo para osteopenia (OR= 0.13; IC95%: 0.01 – 1.15). La displasia broncopulmonar

produce un aumento del gasto energético en el prematuro, lo que conlleva a un estado catabólico crónico, esto asociado a que estos pacientes suelen tratarse con medicamentos osteolíticos: metilxantinas, diuréticos y glucocorticoides, aumentan el riesgo de aparición de osteopenia en pacientes con displasia broncopulmonar (14)(4)(23).

La enterocolitis necrotizante grado II, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 6.352; IC95%:1.588 – 25.405, p= 0,01), presentando una asociación significativa (p<0.05), mientras que la NEC grado I no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia por tener un (OR= 0.385; IC95%:0.043 – 3.408; p= 0,657), además de que no presenta asociación significativa (p>0.05). Esto concuerda con los resultados de L. Chin et al, que evidenciaron que la NEC es un factor de riesgo para osteopenia (OR= 6.027; IC95%:1.772 – 20.391; p= 0,007). La enterocolitis necrotizante, requiere una nutrición parenteral prolongada, necesitan sedación, ambos factores de riesgo para osteopenia y tienen dificultad para absorber el calcio y el fósforo, lo que predispone que a una resorción ósea para mantener niveles plasmáticos adecuados de calcio (23).

La presencia de 2 episodios de sepsis, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 13.272; IC95%:5.386 – 32.707, p= 0,00), presentando una asociación altamente significativa (p<0.001); por otra parte la presencia de 1 episodio de sepsis no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia (OR= 0.338; IC95%:0.15 – 0.75; p= 0,013); a pesar de que presenta asociación significativa (p<0.05), así mismo,

la presencia de 3 episodios de sepsis es un factor indiferente (OR= 10.432; IC95%:0.489 – 222.353; p= 0,219) para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, además de no tener asociación no significativa ($p>0.05$). Estos resultados varían a los obtenidos por Rios Moreno et al (4), ya que en su estudio evidenció que tanto la presencia de un episodio de sepsis (OR= 0.83; IC95%:0.30–2.27) y de dos episodios de sepsis (OR= 0.73; IC95%:0.30–1.76) no son factores de riesgo para osteopenia, mientras que la presencia de tres episodios de sepsis (OR= 3.43; IC95%:1.62–7.28) es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad. La sepsis en los prematuros produce un incremento de las necesidades metabólicas e intolerancia oral, que genera que tanto el aporte de minerales sea insuficiente y que las reservas de estos disminuya, produciendo una desmineralización ósea en estos pacientes; por lo que a mayor números de episodios de sepsis, el prematuro estará mayor tiempo en ese estado catabólico, lo que incrementaría el riesgo de osteopenia de la prematuridad en estos pacientes (14)(4).

7. CONCLUSIONES

En el presente trabajo de investigación se llegó a las siguientes conclusiones:

- 1) Se identificó a 42 pacientes prematuros menores de 1500 gramos con diagnóstico de osteopenia de la prematuridad entre 162 pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología Intermedios del HRDC durante el periodo enero - diciembre del 2018.
- 2) Se demostró que dentro de los factores de riesgo ginecoobstétricos, el RCIU (OR= 8.0, IC95%: 2.393 – 26.744; p=0.000) en prematuros menores de 1500 g es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad, mientras que el ser hijo de madre diabética no es un factor de riesgo (OR=4.15; IC95%:0.365 – 47.136, p= 0.215).
- 3) Se demostró que dentro de los factores de riesgo del neonato, el que el ser un neonato sea pequeño para la edad gestacional (PEG) no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad (OR= 2,909; IC95%:1.325 – 6.388; p= 0.07).
- 4) Se demostró que dentro de los factores de riesgo relacionados con la atención médica, el uso prolongado de corticoides (OR= 3.211; IC95%:2.466 – 4.180; p=0.004) en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad; el uso prolongado de diuréticos de asa (OR= 3.049; IC95%:2.372 – 3.918; p=156)

en prematuros menores de 1500 g, no es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad.; el uso prolongado metilxantinas (OR= 27.6; IC95%:9.864 – 77.228, p= 0,000) en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad.

- 5) Se demostró que dentro de los factores relacionados con comorbilidades, a displasia broncopulmonar moderada (OR= 22.777; IC95%:4.892 – 106.054; p= 0,000) en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad; la enterocolitis necrotizante grado II (OR= 6.352; IC95%:1.588 – 25.405, p= 0,01) en prematuros menores de 1500 g , es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad; la presencia de 2 episodios de sepsis (OR= 13.272; IC95%: 5.386 – 32.707, p= 0,00) en prematuros menores de 1500 g, es un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia de la prematuridad

8. RECOMENDACIONES

- ✚ Se recomienda un llenado correcto de las historias clínicas en el servicio de Neonatología Intermedios del HRDC, especialmente en los antecedentes que son de suma importancia en estos pacientes.
- ✚ Se recomienda que en lo posible se cumpla con todos los cortes metabólicos en cada paciente, tratando que no falten resultados de laboratorio en la ficha de seguimiento de cortes metabólicos.
- ✚ Se recomienda que una vez hecho el diagnóstico de osteopenia de la prematuridad, este figure en los diagnósticos de las evoluciones diarias del paciente y también figure en los diagnósticos de alta, para que esta enfermedad no sea infradiagnosticada.
- ✚ Se recomienda un seguimiento luego del alta en pacientes con osteopenia de la prematuridad, para evitar complicaciones a futuro y se controle esta enfermedad de manera adecuada.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kitazawa S, Itabashi K, Umeda Y, Inoue M, Nishioka T. Growth and bone mineralization in small-for-gestational-age preterm infants. *Pediatr Int* [Internet]. 2014;56(1):67–71. Available from: <https://doi.org/10.1111/ped.12189>
2. Caro NC, Dolores Elorza Fernández M. Prevención de la osteopenia del prematuro. *An Pediatría Contin* [Internet]. 2014;12(6):336–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1696281814702136>
3. Fernández Rego FJ, Gómez Conesa A. La osteopenia del prematuro. Una entidad clínica que condiciona el futuro desarrollo. *Fisioterapia* [Internet]. 2016;38(1):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ft.2015.10.001>
4. Ríos-Moreno M, Salinas-López M, Pérez-Ornelas N, Barajas-Serrano T, Barrera-de León J. Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia. *Acta Pediátrica México* [Internet]. 2016;37(2):69–78. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423645283003>
5. Dokos C, Tsakalidis C, Tragiannidis A, Rallis D. Inside the “fragile” infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2013 May [cited 2017 Feb 27];10(2):86–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133523>

6. Embleton N, Wood CL. Growth, bone health, and later outcomes in infants born preterm. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2014;90(6):529–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.08.002>
7. Nallagonda S, Nallagonda M, Deorukhkar A. Metabolic bone disease of prematurity - an overview. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2016;1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2016.10.004>
8. Khasawneh SVW, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, Groh-Wargo S, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *Jpen J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2014;38(8):982–90. Available from: <https://doi.org/10.1177/0148607113499590>
9. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic Bone Disease and Bone Mineral Density in Very Preterm Infants. *J Pediatr* [Internet]. 2014;164(3):499–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.089>
10. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2014;1(3):85–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2014.06.004>
11. Kelly A, Kovatch KJ, Garber SJ. Metabolic Bone Disease Screening Practices Among U.S. Neonatologists. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2017 Feb 27];53(11):1077–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872339>

12. Mutlu GY, Kırmızıbekmez H, Özsu E, Er İ, Hatun Ş. Case Report Metabolic Bone Disease of Prematurity: Report of Four Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2014;6(2):111–5. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_1154/Jcrpe-06-02-111.pdf
13. Maas C, Pohlandt F, Mihatsch WA, Franz AR. Knochenmineralmangel bei Frühgeborenen: Prävention mittels Urinmonitoring von Kalzium und Phosphat. *Klin Padiatr* [Internet]. 2012;224(2):80–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415656>
14. Tapia Rombo CA, Villalobos Granja KP, Ramírez Pérez J, Uscang Carrasco H, Robles Espinosa LA. Aparición de la osteopenia en recién nacidos de pretérmino en un servicio de neonatología. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2013;70(6):432–40. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000600004
15. Rover MMS, Viera CS, Silveira RC, Guimarães ATB, Grassioli S. Risk factors associated with growth failure in the follow-up of very low birth weight newborns &. *J Pediatr (Versão em Port)* [Internet]. 2016;92(3):307–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2016.02.011>
16. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World Rev Nutr Diet* [Internet]. 2014;110(1):140–51. Available from: <https://doi.org/10.1159/000358463>

17. Czech-kowalska J, Czekuc-kryskiewicz E, Pludowski P, Zaniuk K, Jaworski M, Łuba A, et al. The Clinical and Biochemical Predictors of Bone Mass in Preterm Infants. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(11):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165727>
18. Rastogi S. Using an Assessment Tool to Identify Risk of Osteopenia in Infants. *Jt Comm J Qual Patient Saf* [Internet]. 2013;39(5):228–32, AP1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1553-7250\(13\)39030-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1553-7250(13)39030-8)
19. Wenhao Chen M, Changyi Yang M, Hanqiang Chen M, Baoquan Zhang M. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(42):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012861>
20. Ramón AM, Espuelas CF, Calmarza PC, Gracia SR, Cacho MJO del. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2017;88(4):487–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000400007>
21. Ukarapong S, Kumar S, Venkatarayappa B, Navarrete C, Berkovitz G. Early Human Development Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Hum Dev* [Internet]. 2017;112(April):29–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.06.010>
22. Chin LK, Doan J, Teoh YS, Stewart A, Forrest P, Simm PJ. Outcomes of standardised approach to metabolic bone disease of prematurity. *J Paediatr Child Health*. 2018;1(1):1–6.

23. Alvaro Moreira, Rachel Jacob, Libby Lavender EE. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Neoreviews* [Internet]. 2015;16(11):631–41. Available from: <https://neoreviews.aappublications.org/content/16/11/e631>

24. Demirel U, Özek E, Bereket A, Demirel B, Topuzoğlu A, Akman İ. Does transient hypothyroxinemia influence metabolic bone disease of prematurity? *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2013 Dec 26 [cited 2017 Feb 27];26(18):1844–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23672243>

25. Pieltain C, De Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet* [Internet]. 2013;106:181–8. Available from: <https://doi.org/10.1159/000342680>

26. Torabi Z, Moemeni N, Ahmadiafshar A, Mazloomzadeh S. The effect of calcium and phosphorus supplementation on metabolic bone disorders in premature infants. *J Pakistan Med Assoc* [Internet]. 2014;64(635):635–9. Available from: https://jpma.org.pk/article-details/6641?article_id=6641

27. Veselá PK, Bayer RK and M. Markers of bone metabolism, serum leptin levels and bone mineral density in preterm babies. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;29(1):27–32. Available from: <http://www.reference-global.com/loi/jpem%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160065611>

28. Taheri PA, Sajjadian N, Beyrami B, Shariat M. Prophylactic Effect of Low Dose Vitamin D in Osteopenia of Prematurity: a Clinical Trial Study. *Acta Med Iran*. 2013;52(1):1–4.

29. Ali E, Rockman-Greenberg C, Moffatt M, Narvey M, Reed M, Jiang D. Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: A cohort study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018;18(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0978-6>
30. Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Ghojzadeh M, Mahallei M. Comparing the effect of caffeine and aminophylline on the osteopenia of prematurity in neonates. *J Pioneer Med Sci* [Internet]. 2016;6(3):1070–5. Available from: www.jpmsonline.com
31. Rustico SE, Kelly A, Monk HM, Calabria AC. Calcitriol treatment in metabolic bone disease of prematurity with elevated parathyroid hormone: A preliminary study. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2015;2(1):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2014.12.001>
32. ElSORIA DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2017;30(2016):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.023>
33. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MG.-D. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Feb 27];95(37):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27631238>

34. Moreira A, Swischuk L, Malloy M, Mudd D, Blanco C, Geary C. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity. *J Perinatol* [Internet]. 2014;34(10):787–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24875407>
35. Ballesteros LFG, Ma NS, Gordon RJ, Ward L, Backeljauw P, Wasserman H, et al. Unexpected and Widespread Hypophosphatemia and Bone Disease Associated with Elemental Formula Use in Infants and Children. *Bone* [Internet]. 2017;2(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.003>
36. Watts S, Mactier H, Grant J, Cameron Nicol E, Mullen AB. Is additional oral phosphate supplementation for preterm infants necessary: An assessment of clinical audit. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2013;172(10):1313–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2040-5>
37. Andres V. Equilibrio fosfocálcico en el recién nacido prematuro. *EMC - Pediatría* [Internet]. 2012;47(4):1–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1245178912635203>
38. Yeste D, Carrascosa A. Patología del Metabolismo del Calcio. *Soc Española Endocrinol Pediátrica* [Internet]. 2011;1:177–92. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_patologia_del_metabolismo_del_calcio.pdf

39. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr* [Internet]. 2013;79(4):262.e1-262.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.02.003>
40. Gutiérrez PE. Enterocolitis Necrotisante. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2018;3(4):3–8. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2018/rms184a.pdf>

10. ANEXOS

Anexo 01: CLASIFICACIÓN POR GRADOS DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)

Clasificación por grados de la DBP	
Grado/gravedad	Definición
Leve	Necesidad de O ₂ suplementario durante ≥ 28 días pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional
Moderada	Necesidad de O ₂ suplementario durante ≥ 28 días y FiO ₂ < 30% a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional
Grave	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y FiO ₂ > 30% y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 ó más semanas de edad gestacional

Fuente: M. Sánchez Luna et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación (39).

Anexo 02: CLASIFICACIÓN POR GRADOS ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE (ECN)

Criterios modificados de estatificación de Bell para ECN, en recién nacidos				
Estadio	Clasificación del ECN	Signos sistémicos	Signos abdominales	Signos radiológicos
IA	Sospecha	Inestabilidad de la temperatura, apnea, bradicardia, letargo	Retención gástrica, distensión abdominal, emesis, hemopositivo de heces	Dilatación normal o intestinal, íleo leve
IB	Sospecha	Igual al anterior	Hemo-positivo de heces	Igual al anterior
IIA	Definitivo leve	Igual al anterior	Igual al anterior, además de ausencia de sonidos intestinales con o sin dolor abdominal	Dilatación, intestinal, íleo, neumatosis intestinal
IIB	Definitivo moderado	Igual al anterior, más acidosis metabólica leve y trombocitopenia	Igual al anterior, además de sonidos intestinales ausentes, dolor definido, con o sin celulitis abdominal o masa del cuadrante inferior derecho	Igual al IIA, más ascitis
IIIA	Definitivo avanzado. Intestino intacto	Igual al IIB, más hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis respiratoria y metabólica combinada, DIC y neutropenia	Igual al anterior, además de signos de peritonitis, sensibilidad marcada y distensión abdominal	Igual al IIA, más ascitis
IIIB	Definitivo avanzado. Intestino perforado	Igual al IIIA	Igual al IIIA	Igual al anterior, más neumoperitoneo

DIC: Coagulación intravascular diseminada

Fuente: P. Escalona ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE (Necrotizing enterocolitis) (40).

Anexo 03

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de ficha: _____
 ____/____/____

Fecha:

CASO (con osteopenia) **CONTROL (sin criterios osteopenia)**

Datos del paciente	
Nº Historia clínica	
Edad gestacional	
Peso al nacer	
Días de vida	

Criterios diagnósticos de Osteopenia del prematuro			
Criterio	Valores Ref	Resultado de laboratorio	Cumple criterio Si/No
Hipofosfatemia	P: < 5.0 mg/dl		
Hipocalcemia o normocalcemia	Hipocalcemia: < 8.0 mg/ dL Normocalcemia: 8.0-11 mg/dL		
Elevación de fosfatasa alcalina sérica	Fosfatasa alcalina sérica: > 750 UI/L		

Factores de riesgo	Presencia del Factor Si/No (Especificar de acuerdo a factor)
Retaso del crecimiento intrauterino (RCIU)	
Hijo de madre diabética	
Neonato PEG, longitud y/o peso al nacer < -2 DE o P3 para su EG	
Corticoides posnatal a largo plazo (5 días o más)	
Uso de diuréticos de asa ≥14 días	
Uso de metilxantinas (teofilina o aminofilina) ≥ 14 días	
Displasia broncopulmonar y grado	
Enterocolitis necrotizante y grado	
Sepsis y número de episodios	