LA ALIMENTACIÓN CON LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA ES UN FACTOR DE RIESGO PARA OSTEOPENIA EN PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS Y MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN EN COMPARACION LECHE MATERNA FORTIFICADA O LECHE DE FÓRMULA

[1] Huacón Mazón Johanna Denisse, [2] Chango Macas Ana

[1]Pediatra, Egresada de la Carrera de Médico Especialista en Neonatología, Universidad San Francisco de Quito
[2] Médico Residente del Hospital docente de Calderón.

RESUMEN

Contexto: La osteopenia o enfermedad ósea metabólica del prematuro, consiste en una mineralización ósea insuficiente de origen multifactorial que afecta principalmente a recién nacidos pretérminos.

Propósito: Determinar si la leche materna exclusiva es un factor de riesgo de osteopenia en prematuros menos de 1500 gramos y menos de 32 semanas de gestación.

Material y métodos: Estudio descriptivo, epidemiológico, observacional, transversal de dos cohortes para comparar la osteopenia entre aquellos que consumen leche materna exclusiva versus los que reciben alimentación mixta (leche materna-leche de fórmula). Población 406 casos ingresados en Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Docente de Calderón- Hospital Roberto Gilbert Elizalde de Abril - Noviembre 2018. Muestra 209 prematuros.

Resultados: Se analizaron 209 prematuros de bajo peso < 1.500 gramos y con edad gestacional < 32 semanas de gestación que fueron alimentados con leche materna o mixta, sexo femenino (n=109; 52,15%) y sexo masculino (n= 100; 47,85%); recibieron leche materna exclusiva (n=99; 47,37%), mientras que el (n=110; 52,63%) recibieron lactancia mixta. Se comparó los parámetros bioquímicos que forman parte del perfil de osteopenia entre los prematuros de bajo peso con lactancia materna versus lactancia mixta; los resultados muestran diferencias significativas para todos los parámetros con p-valor de 0,000; donde para el calcio la media fue de 9,23 mg en lactancia materna y 10,43 mg en mixta; la media del fósforo se ubicó en 2,94 mg en lactancia materna y 4,71 mg en mixta; por último la fosfatasa alcalina presentó promedio de 651,85 UI/L en lactancia materna y 395,51 UI/L en mixta; siendo significativas las diferencias entre estos grupos con p-valor 0,000.

Conclusión: Los prematuros que recibieron leche materna exclusiva presentan mayor riesgo de desarrollar osteopenia en relación con los prematuros que recibieron lactancia mixta.

Palabras claves: Osteopenia del prematuro, mineralización ósea insuficiente, prematurez, hipofosfatemia, hipocalcemia.

ABSTRACT

Context: Osteopenia or metabolic bone disease of prematurity, consists of an insufficient bone mineralization of multifactorial origin that mainly affects preterm newborns.

Purpose: To determine if exclusive breast milk is a risk factor for osteopenia in premature babies less than 1500 grams and less than 32 weeks of gestation.

Material and methods: A descriptive, epidemiological, observational, cross-sectional study of two cohorts to compare osteopenia between those who consume exclusive breast milk versus those who receive mixed feeding (breast milk-formula milk). Population 406 cases admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of the Teaching Hospital of Calderón Hospital Roberto Gilbert Elizalde in April - November 2018. It shows 209 premature infants.

Results: We analyzed 209 premature infants of low weight <1,500 grams and with gestational age <32 weeks of gestation that were fed with breast milk or mixed, female sex (n = 109, 52.15%) and male sex (n = 100; 47.85%); they received exclusive breast milk (n = 99, 47.37%), while (n = 110, 52.63%) received mixed breastfeeding. We compared the biochemical parameters that are part of the profile of osteopenia among low birth weight premature infants with breastfeeding versus mixed lactation; the results show significant differences for all parameters with p-value of 0.000; where for calcium the average was 9.23 mg in breastfeeding and 10.43 mg in mixed; the average phosphorus was 2.94 mg in breastfeeding and 4.71 mg in mixed; finally, alkaline phosphatase presented an average of 651.85 IU / L in breastfeeding and 395.51 IU / L in mixed; being significant the differences between these groups with p-value 0.000.

Conclusion: Preterm infants who received exclusive breast milk presented a higher risk of developing osteopenia in relation to preterm infants who received mixed breastfeeding.

Keywords: Osteopenia of prematurity, insufficient bone mineralization, prematurity, hypophosphatemia, hypocalcemia.

INTRODUCCIÓN

La osteopenia es de interés para los neonatólogos debido al aumento continuo de la supervivencia de los prematuros. Entre las condiciones comunes de morbilidad debidas a la prematuridad están: (insuficiencia cerebral, displasia broncopulmonar, retraso del crecimiento, retinopatía), pero estudios actuales se están centrando cada vez más en la enfermedad metabólica ósea de la prematuridad (EMO), también llamada osteopenia de la prematuridad. Esta condición se caracteriza por una reducción en el contenido mineral óseo (osteopenia), con o sin cambios raquíticos (radiográficos), y es causada por varios factores nutricionales y biomecánicos[1]. Además, por un suministro inadecuado de nutrientes (vitamina D, calcio y fósforo), un período prolongado de nutrición parenteral, diuréticos que son los principales factores implicados en la patogenia[1,2].

La prevalencia se asocia inversamente proporcional al peso al nacer y edad gestacional, dado que hasta un tercio de los recién nacidos (RN) menos de 1000-1500 gramos desarrollan osteopenia de la prematuridad más aún si son alimentados con leche materna exclusiva.[3] Ocurre en hasta el 55% de los RN con peso inferior a 1000 g y en el 23% de los RN que pesan <1500 g al nacer y es especialmente frecuente en menores de 28-32 semanas de gestación. La prevalencia es del 40% en los bebés prematuros que son amamantados, en contraste con el 16% de los alimentados con una fórmula diseñada para bebés prematuros y suplementada con calcio y fósforo. Los prematuros con un curso médico complicado y nutrición tardía también tienen un alto riesgo de EMO. [3,4]

Correspondencia: Huacón Mazón Johanna
Universidad San Francisco de Quito
joy_8_86@hotmail.com/ + 593 9 92867821.
Rev. Ecuat. Pediatr. 2018; 19 (2) ; 47-54

Actualmente hay una tendencia a la disminución de la edad gestacional y el peso al nacer, por lo que se espera que la frecuencia de la EMO siga aumentando. La prevención y la detección temprana de osteopenia asi como el manejo nutricional deben iniciarse tan pronto como sea posible. Para desarrollarse normalmente, el esqueleto del feto en crecimiento requiere una considerable transferencia materno-fetal activa de energía, proteína, calcio (Ca) y fosforo (P).[5] Los niveles de Ca y P en suero en el feto son 20% más elevados que en la madre en el segundo trimestre. La mineralización ósea que ocurre predominantemente durante el tercer trimestre, será inadecuada si no se cumplen las demandas aumentadas fetales en Ca y P. Durante el embarazo, la absorción intestinal materna aumentada incrementa el suministro materno de Ca al feto.

La reducción en el suministro de Ca por la placenta da como resultado un aumento postnatal del nivel de hormona paratiroidea (PTH) que continúa 48 h después del nacimiento, cuando se alcanza el pico de Ca sérico y la estabilización de los niveles séricos de Ca y P. La vitamina D se transfiere a través de la placenta predominantemente como 25-hidroxivitamina D antes de la conversión en el riñón fetal a la forma activa 1-25-dihidroxivitamina D, por otra parte, la hipovitaminosis D afecta negativamente el desarrollo del esqueleto fetal.[5,6] El daño crónico a la placenta, con el transporte de fosfato alterado resultante, también contribuye a una pobre mineralización ósea y explica la alta incidencia postnatal de raquitismo en los recién nacidos con retraso del crecimiento intrauterino y patologías placentarias como coriamnionitis preeclampsia.

La concentración sérica de P se correlaciona con la EMO, es muy específica pero no es lo suficientemente sensible como para identificar a los bebés con osteopenia. Mientras que la concentración sérica de P refleja adecuadamente los niveles de P en el hueso, la concentración sérica de Ca se refiere al contenido de Ca en el esqueleto. La fosfatasa alcalina sérica (FA) es un marcador de recambio óseo. Los niveles elevados indican un aumento de la actividad celular ósea y, cuando superan las 700 a 750 UI / L, se asocian con osteopenia. El diagnóstico de EMO en el prematuro suele sugerirse por la presencia de niveles bajos de P en suero en asociación con niveles elevados de FA en suero. [6,7]

En cuanto a los biomarcadores urinarios la excreción urinaria de Ca y P también se ha utilizado para detectar la mineralización esquelética postnatal. La excreción urinaria de Ca superior a 1,2mmol/L y P superior a 0,4 mmol/L están fuertemente asociadas con una alta mineralización ósea. Los RN entre las 23 y las 25 semanas de gestación tienen un umbral de excreción renal de P significativamente más bajo que otros neonatos prematuros, lo que produce una excreción urinaria de P elevada incluso cuando los niveles séricos de P son bajos. Es por eso que al prematuro peso bajo se les debe administra habitualmente suplementos de vitamina D para aumentar la absorción intestinal de CA y P, dosis recomendada es 400 UI . [7]

En general el examen físico no es útil en el diagnóstico, a menos que se trate de una enfermedad en estado avanzado. En el RN podemos observar: dolor a la manipulación por una fractura patológica, crecimiento lineal disminuido con crecimiento cefálico mantenido y tetania por hipocalcemia. Para establecer un diagnóstico más precoz, debemos utilizar el laboratorio de apoyo con parámetros: Bioquímicos: a) Fostasa alcalina (FA): se realizan a todos los RN con peso < 32 semanas; son índice de actividad osteoclástica, por lo tanto, son utilizadas ampliamente como indicador, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, valores de: o FA: 500 - 750 UI: relacionadas con osteopenia leve. o FA: 750 - 1000 UI: correlacionadas con severa osteopenia. Suele cursar además con hipofosfatemia. Valores normales: 4,5 a 9 mg. Hipofosfatemia neonatal: < 3,5 mg, e hipocalcemia Valores normales: 8,5 A 10 mg (1,2 a 1,3 mmol calcio iónico) [8]

La imagenología: a) Radiología: se puede observar Osteopenia (si existe 30 a 40 % de pérdida de densidad ósea), reacción subperióstica, alteración metafisiaria y fracturas. En radiografía de tórax de rutina puede visualizarse fracturas lineales de costillas o hipomineralización. En etapas más avanzadas se observa signos de raquitismo en radiografía de rodillas y muñecas (pero no antes de los 2 meses). b) Fotodensitometría y Fotoabsorciometría: no disponibles para el uso clínico habitual, destinadas a medir contenido óseo mineral, método más sensible en etapas más precoces, tienen un rango de error cercano al 3 20-30 %.[8,9]

El Calcio y Fósforo: como prevención se sugiere aporte de Ca 150-200 mg/kg/día y P 75-100 mg/Kg/día, vitamina D: 400-500 UI/día, al menos hasta los 3 Kg. de peso y/o 40 semanas de edad gestacional corregida EGC, teóricamente hasta que recupera reservas y alcanza estándar de crecimiento del RN de término, esto es cercano a los 3 meses de edad corregida y/o hasta normalización de FA en los casos de Osteopenia demostrada.[9] Las necesidades de Ca y P pueden ser cubiertas de distintas formas, dependiendo del tipo de alimentación láctea que reciba el RN, la edad gestacional, el peso, patologías que presente y la etapa de crecimiento en que se encuentre. Los fortificantes: existen fórmulas lácteas especiales para prematuros enriquecidas con alto y máximo contenido de Ca y P. Se debe iniciar la suplementación una vez alcanzado 100 cc/Kg de alimentación enteral; si el volumen disponible de LM no es suficiente, se adiciona una fórmula enriquecida a todos los RN con menos de 1250 g (que tienen mayor riesgo) con osteopenia.

El contenido de leche humana es inadecuado para los requisitos prematuros, ya que el contenido de calcio y fósforo en la leche materna prematura es de 31 mg/100 kcal y 20 mg/100 kcal. En cuanto a las fórmulas prematuras, una dosis aproximadamente 4 a 6 veces mayor (123 a 185 mg Ca/100 kcal y 80 a 110 mg P/100 kcal). Incluso cuando los VLBW se alimentan con altos volúmenes de alimentación (180–200 ml/kg), suponiendo una absorción de calcio y fósforo del 70% y 80% respectivamente, esto proporcionaría solo un tercio del nivel in útero de calcio y fósforo absorbidos.[10] La leche de fórmula es más rica en calcio y fósforo que la humana, pero la biodisponibilidad es bastante diferente. En los lactantes alimentados con fórmula, la absorción de calcio suele ser menor que, con la leche materna, con un rango de 35 a 60% de la ingesta. Por lo tanto, debe promoverse la ingesta de leche humana, pero es necesario un enriquecimiento con fortificación mineral y proteica para lograr una ingesta adecuada de nutrientes.

OBJETIVO

Determinar si la alimentación con lactancia materna exclusiva es un factor de riesgo para desarrollar osteopenia en prematuros menos de 1500 g y menos de 32 SG en comparación con los que recibieron alienación mixta (leche materna-leche formula).

METODOLOGÍA Y DISEÑO

Diseño de la investigación.

Estudio descriptivo, epidemiológico, observacional, transversal de dos cohortes.

Población y muestra

Población: El estudio se realizó con una población 406 casos ingresados en Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Docente de Calderón- Hospital Roberto Gilbert Elizalde de Abril - noviembre 2018.

Muestra: considerando el universo de 406 pacientes, se obtuvo un cálculo de la muestra 209, con muestreo probabilístico aleatorio simple, considerando un nivel de confianza al 95%, con un margen de error del 5%. De los cuales 47,37% (99) recibieron lactancia materna, mientras que el 52,63% (110) lactancia mixta.

Criterios de inclusión

1.Neonatos pretérmino del área de terapia intensiva neonatal de los hospitales participantes en el estudio que se realicen perfil de osteopenia
2.Prematuros con mineralización ósea deficiente alimentados con leche materna o leche de banco y aquellos alimentados con leche de formula.
3.No patologías graves asociada

Criterios de exclusión

1.Paciente con inestabilidad hemodinámica y gravemente enfermos
2.Pacientes que han requerido nutrición parenteral prolongada (> 14 días)
3.Pacientes con uso de corticoide orales o intravenosos

Criterios de exclusión en todas las cohortes

1.Pacientes a término
2.Pacientes con patología cardíaca congénita
3.Pacientes con patología Pulmonar Crónica con uso de corticoide
Criterios de eliminación en todas las cohortes
1.Pacientes que fallecen durante el estudio.

Criterios Éticos

El Comité de Ética de la Universidad San Francisco de Quito aprobó el 1 Abril del 2018 con código de aprobación: 2018-039 PG, y el Ministerio de salud pública el 14 Septiembre 2018 con código de aprobación MSP-C29-HGDC-AU-2018-0275-E. La realización del presente estudio.

El estudio beneficia a todos los pacientes, porque el procedimiento permite realizar el procedimiento diagnóstico y terapéutico más adecuado para cada paciente, se cumple así el principio de beneficencia. El estudio cumple con el principio de bondad ética, por lo tanto, ya que la medicina por sí misma tiene una inclinación natural a hacer el bien a todo individuo.

Se mantendrá la confidencialidad de los resultados de cada paciente, y la información recolectada será anónima. Se realizará una selección equitativa de la muestra de pacientes, tratando de incluir a todos los pacientes posibles, se protegerá a la población vulnerable, en este caso todos los pacientes del estudio que son niños.

ANÁLISIS DE DATOS

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 22, se utilizaron estadísticas descriptivas, utilizan do gráficos y tablas, representando los variables absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para determinar las variables a considerar en el análisis multivariante, en este sentido para las variables cualitativas se aplicó la prueba chi cuadrado y Odds Ratio, la primera para comparar la proporción de prematuros de bajo peso con osteopenia y la segunda para determinar factores de riesgo; para las variables cuantitativas se realizó la prueba t d muestras independientes, donde se comparó para la presencia o ausencia de osteopenia.

Se empleó el análisis multivariado de regresión logística hacia adelante, para lo cual se realizaron transformaciones de variables cualitativas y cuantitativas.

La significancia estadística para comparar proporciones y medias se estableció para p-valor <0,005; el Odds Ratio se consideró significativo observando los límites del intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el límite inferior >1 o factor protector si límite superior <1.

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de los prematuros bajo peso en función de características sociodemográficas y antropométricas.

Características de los neonatos	Osteopenia		Números	P	OR	IC-OR 95%
	Presente	Ausente				Li - Ls
Sexo (n (%))[1/]						
Femenino	44 (40,37%)	65 (59,63%)	109 (52,15%)	0,117	1,58	0,89 -2,80[a]
Masculino	30 (30,00%)	70 (70,00%)	100 (47,85%)			
Edad gestacional (media (DE)) semanas[2/]	29,58 (2,02)	29,56 (2,07)	29,56 (2,05)	0,946	-	-
Peso al nacimiento (media (DE) g[2/]	1151,35 (233,97)	1215,03 (231,93)	1192,48 (234,09)	0,060	-	-
Peso al momento del estudio (media (DE)) g[2/]	1572,54 (382,66)	1526,24 (336,16)	1542,63 (353,10)	0,384	-	-
Talla (media (DE)) cm[2/]	39,13 (3,86)	39,38 (4,17)	39,29 (4,05)	0,672	-	-

Nota: DE=Desviación estándar; Instituciones de salud: Hospital Docen te Calderón de Quito, Hospital de Los Valles de Quito, Hospital Roberto Gilbert Elizalde Guayaquil; 1/=basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; 2/=basada en la prueba t de muestras independientes
Fuente: de la tabla de muestra del estudio
E: Autora

Para determinar la incidencia de osteopenia en prematuros alimentados con leche materna o mixta la muestra quedó conformada por 209 prematuros de bajo peso atendidos en las instituciones de salud Hospital Docente Calderón de Quito, Hospital de Los Valles de Quito, Hospital Roberto Gilbert Elizalde de Guayaquil durante el año

En cuanto al sexo de los prematuros con bajo peso se observó 52,15% femenino y 47,85% masculino; la edad gestacional se ubicó en 29,56 semanas; el peso promedio al nacer fue de 1.192,48 g; mientras que el peso al momento del estudio fue de 1.542,63 g; la talla promedio fue de 39,29 cm; no se observó diferencias significativas al comparar entre la presencia o usencia de osteopenia sobre estas características. (Tabla 1)

Tabla 2. Distribuciones nutricionales de los prematuros bajo peso en función de alimentación parenteral total.

Nutrición	Osteopenia		Número	P	OR	IC-OR 95%
	Presente	Ausente				Li - Ls
NPT (n (%))[1/]						
Sí	71 (40,80%)	103 (59,20%)	174 (83,25%)	0,000*	7,35***	2,17 - 24,94[a]
No	3 (8,57%)	32 (91,43%)	35 (16,75%)			
Días NPT (media (DE))	9,68 (2,51)	8,72 (3,18)	9 (2,96)	0,028**	-	-
Kcal/kg/día (media (DE))	100,70 (25,93)	115,37 (27,63)	110,17 (27,88)	0,000**	-	-
Fortificación(n (%))[1/]						
Sí	2 (7,69%)	24 (92,31%)	26 (12,44%)	0,002*	0,13****	0,03 - 0,56[a]
No	72 (39,34%)	111 (60,66%)	183 (87,56%)			

Nota: DE=Desviación estándar; Instituciones de salud: Hospital Docente Calderón de Quito, Hospital de Los Valles de Quito, Hospital Roberto Gilbert Elizalde Guayaquil; 1/=basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; 2/=basada en la prueba t de muestras independientes; * diferencias significativas en las proporciones, ** diferencias significativas en las medias p-valor<0,05, *** OR=odds ratio significativo Li >1 factor de riesgo; ****OR significativo Ls<1 factor protector
Fuente: datos del estudio
Elaboración: autora

En cuanto a las características nutricionales se tiene que 83,25% de los prematuros de bajo peso requirieron NPT, el promedio de días con NPT fue de 9; la media de kcal/kg/día se ubicó en 110,17; solo el 12,44% de los prematuros recibió fortificación. (Tabla 2)

Al comparar la incidencia de osteopenia en las características

nutricionales se observó para la utilización o no de NPT diferencias estadísticas con p-valor 0,000, siendo las proporciones de osteopenia de 40,80% en prematuros que utilizaron NPT y de 8,57% en los que no la utilizaron, el uso de NPT es un factor de riesgo para la osteopenia con 7,35 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad; al comparar la media de días con NPT entre los prematuros con o sin osteopenia se encontró significancia con p-valor 0,028, donde el promedio de los prematuros con osteopenia fue de 9,68 días, en contraste los que no presentaron osteopenia cuya media fue de 8,72 días; se comparó la media de Kcla entre los prematuros de bajo peso con o sin osteopenia, observándose diferencias estadísticas con p-valor 0,000, los promedios se ubicaron en 100,70 Kcal/kg/día en los que tenían osteopenia y 115,37 Kcal/kg/día en los que no la presentaban; por último el uso o no de fortificación presentó significancia con p-valor 0,013 donde las proporciones de osteopenia fueron de 7,69% en los prematuros que recibieron y 39,34% en los que no, se evidenció que la fortificación es un factor protector.

Tabla 3. Distribución en función de la comparación de los parámetros bioquímicos de los prematuros bajo peso por presencia o ausencia de osteopenia.

Parámetros bioquímicos	Osteopenia		p-valor
	Presente	Ausente	
	Media (DE)	Media (DE)	
Calcio mg	8,90 (1,48)	10,38 (1,45)	0,000*
Fósforo mg	2,26 (0,83)	4,77 (1,035)	0,000*
Fosfatasa alcalina UI/L	700,39 (196,37)	412,84 (187,48)	0,000*

Nota: DE=Desviación Estándar; Instituciones de salud: Hospital Docente Calderón de Quito, Hospital de Los Valles de Quito, Hospital Roberto Gilbert Elizalde de Guayaquil; *diferencias significativas en las medias p-valor <0,05; basada en la prueba t de muestras independientes
Fuente: datos del estudio
Elaboración: autora

Los prematuros de bajo peso con osteopenia presentaron promedio de calcio de 8,90 mg, fósforo 2,26 mg y fosfatasa alcalina 700,39 UI/L; mientras que los valores de estos parámetros en los prematuros de bajo sin osteopenia fue de calcio 10,38 mg, fósforo 4,77 mg y fosfatasa alcalina 412,84 UI/L, siendo significativas las diferencias entre estos grupos con p-valor 0,000. (Tabla 3)

Tabla 4. Distribución de la relación entre osteopenia en prematuros bajo peso y factores.

Factores	Osteopenia		P	OR	OR-IC 95%
	Presente	Ausente			Li - Ls
Sexo (n (%))[1/]					
Femenino	44 (40,37%)	65 (59,63%)	0,117	1,58	0,89 -2,80
Masculino	30 (30,00%)	70 (70,00%)			
Peso al nacer (media (DE))[2/] g	1151,35 (233,97)	1215,03 (231,93)	0,060	-	-
Peso al nacer (n (%))[1/]					
565 - 1200 g	42 (42,42%)	57 (57,58%)	0,044*	1,80***	1,02 - 3,19
1201 - 1495 g	32 (29,09%)	78 (70,91%)			
Tipo de lactancia (n (%))[1/]					
Materna	69 (69,70%)	30 (30,30%)	0,000*	48,30***	17,87 - 130,55
Mixta	5 (4,55%)	105 (95,45%)			
NPT (n (%))[1/]					
Sí	71 (40,80%)	103 (59,20%)	0,000*	7,35***	2,17 - 24,94
No	3 (8,57%)	32 (91,43%)			
Días con NPT (media (DE))[2/]	9,68 (2,51)	8,72 (3,18)	0,028**	-	-
Fortificación(n (%))[1/]					
Sí	2 (7,69%)	24 (92,31%)	0,002*	0,13****	0,03 - 0,56
No	72 (39,34%)	111 (60,66%)			
Kcal/kg/día (media (DE))[2/]	100,70 (25,93)	115,37 (27,63)	0,000**	-	-

Nota: DE=Desviación estándar; Instituciones de salud: Hospital Docente Calderón de Quito, Hospital de Los Valles de Quito, Hospital Roberto Gilbert Elizalde Guayaquil; 1/=basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; 2/=basada en la prueba t de muestras independientes; * diferencias significativas en las proporciones, ** diferencias significativas en las medias p-valor<0,05, *** OR=Odds Ratio significativo Li >1 factor de riesgo; ****OR significativo Ls<1 factor protector

Fuente: datos del estudio
Elaboración: autora

El peso al nacer no presentó diferencias significativas entre los prematuros de bajo peso con o sin osteopenia, no obstante el peso promedio de los prematuros con osteopenia fue de 1.151,35 g, mientras que los prematuros sin osteopenia la media se ubicó en 1.215,03g, el análisis exploratorio permitió encontrar un punto de corte para el peso al nacer en el percentil 47, es decir en 1.200 g, donde se observó diferencia significativa en la proporción de osteopenia con p-valor 0,044, siendo estas proporciones del 42,42% en los de peso entre 565 a 1.200 g y 29,09% entre 1.201 a 1.495 g, donde los prematuros con peso entre 565 a 1.200 g tienen 1,80 veces más probabilidad de presentar osteopenia; en cuanto al tipo de lactancia se evidenció diferencias significativas con p-valor 0,000 en la proporción de prematuros de bajo peso con osteopenia; 69,79% de los prematuros con lactancia materna presentaron osteopenia, contra el 4,55% de los prematuros con lactancia mixta, además se constató que los prematuros con lactancia materna es un factor de riesgo con 48,30 veces más probabilidad de presentar osteopenia con respecto a los prematuros con lactancia mixta. (Tabla 4)

Tabla N° 5. Distribución de la relación multivariante con la osteopenia en prematuros bajo en cuanto al tipo de alimentación.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Lactancia materna	3,752	52,387	0,000*	42,62**	15,43	117,73
Uso de NPT	1,961	7,429	0,006*	7,11**	1,73	29,12
Uso de fortificación	-1,749	3,926	0,048*	0,17***	0,03	0,98
Constante	-4,569	30,833	0,000*	0,01		

Nota: Instituciones de salud: Hospital Docente Calderón de Quito, Hospital de Los Valles de Quito, Hospital Roberto Gilbert Elizalde Guayaquil; basada en la prueba del estadístico chi-cuadrado; * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo factor de riesgo Li >1; *** OR significativo factor protector Ls<1; basada en regresión logística procedimiento hacia adelante
Fuente: datos del estudio
Elaboración: autora

Mediante la regresión logística hacia adelante se determinó la relación multivariante con la osteopenia de las distintas variables que en el análisis bivariante presentaron significancia estadística. (Tabla5)

Los resultados obtenidos muestran relación multivariante significativas para lactancia materna con p-valor 0,000, esta presenta el mayor riesgo con 42,62 veces más probabilidad de desarrollar osteopenia con respecto a los prematuros que reciben lactancia mixta; también se encontró relación con uso de RTN con p-valor 0,006, donde los prematuros que reciben NPT tienen 7,11 veces más probabilidad de presentar osteopenia; por último se observó relación con el uso de fortificación con p-valor 0,048, donde el uso de éste es un factor protector para los prematuros de bajo peso.

Mediante la regresión logística hacia adelante se determinó la relación multivariante con la osteopenia de las distintas variables que en el análisis bivariante presentaron significancia estadística.

Los resultados obtenidos muestran relación multivariante significativas para lactancia materna con p-valor 0,000, esta presenta el mayor riesgo con 42,62 veces más probabilidad de desarrollar osteopenia con respecto a los prematuros que reciben lactancia mixta; también se encontró relación con uso de RTN con p-valor 0,006, donde los prematuros que reciben NPT tienen 7,11 veces más probabilidad de presentar osteopenia; por último se observó relación con el uso de fortificación con p-valor 0,048, donde el uso de este es un factor protector para los prematuros de bajo peso.

DISCUSIÓN

En este trabajo, se estudiaron 209 RN prematuros ≤32 semanas de edad

gestacional y <1500 g de peso al nacer mediante perfil de indicador de osteopenia en RN prematuros. Según la evaluación del perfil, 74 RN (35,4%) con un peso promedio al nacer de <1150 g tenían pruebas de osteopenia. Esto estuvo de acuerdo con Figueras-Aloy et al, quienes informaron OP de prematuridad en el 17% de los neonatos prematuros estudiados (≤31 semanas de gestación y peso al nacer ≤1500 g). De manera similar, en un estudio realizado por Hung et al (11), 18 recién nacidos prematuros (≤34 semanas de gestación) que comprenden el 39,1% de la población del estudio mostraron osteopenia debido a que lo prematuros son privados de suministro intrauterino deficiente de calcio y vitamina D que es lo que causa la desmineralización ósea. Entre menor tiempo de gestación menos traspaso trasplacentario de minerales.

Más recientemente, Viswanathan y otros informaron que el 30.9% de los bebés con peso extremadamente bajo al nacer que estudiaron desarrollaron pruebas radiológicas de OP, de las cuales el 33.8% desarrolló fracturas espontáneas, además de esto el diagnóstico de esta patología ósea también se puede realizar mediante un análisis sérico de enzimas bioquímicas, que determinas la enfermedad, basada en niveles de calcio fósforo y fosfatasa alcalina, esta enfermedad puede permanecer clínicamente silente o presentarse con síntomas y signos de raquitismo que se va a presentar en casos avanzados de la enfermedad, dependiendo de la gravedad de la desmineralización y de allí la importancia de centrarnos en todo prematuro en los requerimientos para detectar y tratar la osteopenia de manera temprana principalmente en los prematuros alimentados con leche materna, donde el suministro de calcio y fosforo son insuficientes .[11,12]

En 2010, uno de cada 10 neonatos nacen prematuramente en los países desarrollados. Las tasas de supervivencia para los neonatos con muy bajo peso al nacer (VLBW, por sus siglas en inglés) - menos de 1500 g - continuaron mejorando con el tiempo. A pesar de las notables mejoras nutricionales y médicas, la osteopenia en prematuros (OP) sigue siendo una comorbilidad significativa en los neonatos, bajo peso al nacer (LBW) y neonatos con enfermedades crónicas. En cuanto al sexo de los prematuros con bajo peso se observó 52,15% femenino y 47,85% masculino; en este estudio, no hubo diferencias entre los bebés varones y las mujeres con respecto a la OP, lo que está de acuerdo con otro estudio comparable.[13]

Sin embargo, estos resultados difieren de otros estudios publicados que encontraron que los RN varones tienen una mayor densidad ósea que las mujeres cuando comparan a los RN prematuros varones y mujeres con los recién nacidos masculinos y femeninos a término (9). Tal observación puede seguir una tendencia reconocible para la hormona testosterona en el útero.[10,11]Los resultados indican que tanto los bebés femeninos como los masculinos son vulnerables a los déficits nutricionales, pero con diferentes necesidades. Casi el 10% de los bebés nacen prematuramente en todo el mundo, lo que representa más de 15 millones de nacimientos cada año.

La prevalencia y la gravedad de la osteopenia de la prematuridad aumentan a medida que disminuyen el peso al nacer y la edad gestacional .[11] Se sabe que los recién nacidos prematuros tienen una densidad ósea y un contenido mineral óseo más bajos en la edad corregida del término, así como un menor peso e índice Ponderal. Debido a que no se logra el traspaso adecuado de vitamina D durante el embarazo de los prematuros (dicha transmisión se realiza en más del 90% en el tercer trimestre de gestación), que tendrá efectos adversos en la salud ósea de los hijos la infancia y la infancia tardía [12] La edad gestacional se ubicó en nuestro estudio 29,56 semanas; es decir según la Organización Mundial de la Salud RN pretérmino: menos de 37 semanas, o muy prematuro (28 a <32 semanas de gestación); no se observó diferencias significativas; otros estudios mostraron hallazgos similares de osteopenia en relación con la edad gestacional y el peso de los RN.

La edad gestacional es un factor importante. Cuanto menor sea la edad gestacional, más desarrollará la en el RN característica osteopénica. En nuestro estudio el peso promedio al nacer fue de 1.192,48 g; mientras que el peso al momento del estudio (tercera – cuarta semana de vida) fue de 1.542,63 g con un incremento de 350 g a los 30 días de vida; la talla promedio fue de 39,29 cm; no se observó diferencias significativas al comparar entre la presencia de osteopenia sobre estas características. El peso bajo al nacer (BPN) está definido por la OMS como <2500g (13). Hay datos contradictorios con respecto a la influencia del peso al nacer en la posterior OP. La osteopenia generalmente es una consecuencia de ser prematuro o pequeño para la edad gestacional (es decir, que nace con un peso al nacer en menos del décimo centil), debido tanto a la desmineralización o por una reabsorción incrementada de los huesos del prematuro en las primeras semanas postnatales.[14]

Algunos estudios sugieren que los prematuro de muy bajo peso al nacer (<1500 g de peso al nacer), ya sean prematuros o no, alcanzan un pico de masa ósea subóptima en parte debido a su pequeño tamaño y mineralización esquelética subnormal .[14,15]

Un estudio reciente de Villar y col. destacó la influencia a largo plazo del peso al nacer en el contenido mineral óseo, pero encontró una ausencia de asociación entre el peso al nacer y la densidad ósea una vez que se tomó también el peso corporal de un adulto para su consideración. En relación al peso al momento[16]del estudio, es importante entender que el período de transición se extiende desde el nacimiento hasta el inicio de la ganancia de peso, lo cual generalmente ocurre entre el 7° y 10° días de vida.

Este período se caracteriza por un mayor riesgo de alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas (hiponatremia-hipernatremia-hipo-hiperpotasemia-hipocalcemia) y del equilibrio ácido básico (acidosis-alcalosis metabólica) , particularmente en los más pequeños e inmaduros.[17] El riesgo de desarrollar una característica de osteopenia es más en menos edad gestacional y menos peso corporal.[9] Aunque no se observan diferencias significativas entre el grupo con osteopenia en relación con el peso, no obstante se aprecia que a pesar que hubo un incremento de peso la osteopenia está presente, esto quizás a que los prematuros tienen un riesgo significativo de desarrollar un contenido mineral óseo reducido con el desarrollo posterior de osteopenia del prematuro o enfermedad ósea metabólica[18]. En relación a la talla, es poca la diferencia entre ambos grupos no siendo estadísticamente significativa; sin embargo, varios estudios en lactantes han demostrado la influencia del crecimiento temprano en la salud ósea posterior en los nacidos prematuros por pobre masa ósea que afecta el desarrollo podoestatual normal a largo plazo.

Fewtrell se planteó la hipótesis de que aquellos con el aumento más sustancial de la estatura entre el nacimiento y el seguimiento mostraban mayor masa ósea. También demostró que la longitud del nacimiento solo era un fuerte predictor de la masa ósea posterior, y sugirió que la optimización temprana del crecimiento lineal podría ser beneficiosa para la salud ósea posterior. En cuanto a las características nutricionales se tiene que 83,25% de los prematuros de bajo

peso requirieron nutrición parenteral total NPT, el promedio de días con NPT fue de 9; la media de kcal/kg/día se ubicó en 110,17; solo el 12,44% de los prematuros recibió fortificación.

Al comparar la prevalencia de osteopenia en las características nutricionales se observó para la utilización de NPT diferencias estadísticas con valor de p 0,000, siendo las proporciones de osteopenia de 40,80% en prematuros que utilizaron NPT y de 8,57% en los que no la utilizaron, el uso de NPT es un factor de riesgo para la osteopenia con 7,35 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad. En recién nacidos pretérmino, la mayoría reporta una administración de líquidos en la primera semana posnatal; inicio de aminoácidos desde el primer día posnatal con 1,5 a 3 g/kg/día y aumento hasta 3 a 4 g/kg/día; lípidos en los 3 días posnatales con 1 g/kg/día y aumento hasta 3 g/kg/día; administración de 40 a70 mg/kg/día de calcio y fósforo, con un ratio calcio: fósforo de 1,7 (mg:mg), y estimación de la osmolaridad de las soluciones y control semanal de la trigliceridemia, uremia, fosforemia y función hepática. [20]

El desarrollo de la nutrición parenteral para los RN prematuros brindó la oportunidad de tratar a los prematuros enfermos que no pudieron tolerar la alimentación enteral, y actualmente la nutrición parenteral es un tratamiento estándar para los RN extremadamente prematuros (18). Sin embargo, aún no se ha determinado la composición óptima y dentro de sus complicaciones con su uso prolongado tenemos (alteraciones acido- base, hidro-electrolíticas y cambios en la desmineralización ósea).[4,11] Al comparar la media de días con NPT entre los prematuros con o sin osteopenia se encontró significancia con p-valor 0,028, donde el promedio de los prematuros con osteopenia fue de 9,68 días, en contraste los que no presentaron osteopenia cuya media fue de 8,72 días; resultados que se corroboran con un estudio donde se obtuvo una relación directa con la duración de la nutrición parenteral [11].

El volumen de alimentación enteral aumenta después del intervalo preespecificado, generalmente de 7 a 14 días.[21] Por lo tanto, hay interés por la nutrición enteral temprana en el lactante prematuro, pero hay algunos puntos de debate: la elección del sustrato, el momento de la primera alimentación, el método de alimentación, la tasa de avance de la alimentación, el riesgo de otras patologías.[22] Se comparó la media de Kcal entre los prematuros de bajo peso con o sin osteopenia, observándose diferencias estadísticas con p-valor 0,000, los promedios se ubicaron en 100,70 Kcal/kg/día en los que tenían osteopenia y 115,37 Kcal/kg/día en los que no la presentaban; valores que se corresponden con los recomendados por Robertson y Shilkofski. [15]

Al señalar que , el requerimiento calórico para los recién nacidos de bajo peso y prematuros solamente para fines de crecimiento es de 50 a 75 kcal/Kg/día, mientras que para fines de crecimiento adecuado es de 115 a 130 kcal/Kg/día y puede ser hasta 150 kcal/Kg/día para niños con muy bajo peso al nacer, estos requerimientos son los recomendados para un crecimiento de 15 a20 gramos por kilogramo por día después de los 10 días de nacido.[23]

Los RN que recibieron fortificación presentó significancia con p-valor 0,013 donde las proporciones de osteopenia fueron de 7,69% en los prematuros que recibieron y 39,34% en los que no, se evidenció que la fortificación es un factor protector. Prevenir la pérdida de peso con una nutrición adecuada es uno de los objetivos más importantes para estos recién nacidos.[18]

El crecimiento apropiado de los componentes magros del cuerpo, principalmente el cerebro, pero también el desarrollo de masa grasa, en los recién nacidos depende de su ingesta de proteínas.[24] Una vez que el niño ingiere y tolera 120 ml/kg/día, se añaden los enriquecedores de leche materna que pueden aportar suplementos de proteína, calcio y fósforo.[17] Los prematuros de bajo peso con osteopenia presentaron promedio de calcio de 8,90 mg, fósforo 2,26 mg y fosfatasa alcalina 700,39 UI/L; mientras que los valores de estos parámetros en los prematuros de bajo sin osteopenia fue de calcio 10,38 mg, fósforo 4,77 mg y fosfatasa alcalina 412,84 UI/L, siendo significativas las diferencias entre estos grupos con p-valor 0,000.

Valores que se corresponden con los hallado en la literatura, donde el nivel de calcio sérico promedio inicial fue de 1.66 mmol / L y el nivel de fósforo fue de 1.58 mmol / L. Después de 3 meses de suplementación, fue de 2 mmol / L y 2,08 mmol / l respectivamente. La fosfatasa alcalina sérica fue inicialmente de 736.6 y el nivel de seguimiento después de 3 meses fue de 353.14. De manera similar, Hung et al informaron niveles similares de concentración de calcio en los bebés prematuros osteopénicos (≤34 semanas de gestación) en comparación con aquellos sin evidencia de osteopenia.[2] Por el contrario, con respecto al nivel de fósforo sérico, Hitrová et al[25] concluyeron que la hipofosfatemia en 2 semanas de edad (P <1,6 mmol / L) seguida por un aumento gradual de los niveles de fósforo y la normalización a las ocho semanas de la edad postnatal, como uno de los marcadores bioquímicos de la osteopenia del prematuro.

Recientemente, los autores informaron que los recién nacidos prematuros con bajo contenido de fosfato inorgánico en suero (<2 mmol / L) tienen riesgo de osteopenia, y los niveles <1.8 mmol / L se han relacionado fuertemente con la presencia de raquitismo radiográficamente evidente. Sugirieron que el uso de los niveles de fosfato sérico en combinación con los niveles de ALP puede aumentar la sensibilidad[26,27] de la detección e identificación de los bebés en riesgo de MBD. En general, en el momento del diagnóstico, el nivel de calcio (Ca) sérico es normal, el nivel de fósforo (P) es normal o bajo, el nivel de fosfatasa alcalina (ALP) es alto.

El nivel de calcio sérico no es una prueba de detección práctica en bebés capaces de mantener un nivel de calcio sérico normal cuando se produce la pérdida de calcio en los huesos. La evaluación del bajo nivel de fosfato sérico junto con el alto nivel de ALP aumenta la especificidad y la sensibilidad. Sin embargo, la incertidumbre[7,28] con respecto a los valores de corte aún continúa. Las elevaciones de la ALP sérica y los hallazgos clínicos de osteopenia son infrecuentes en las primeras 4 semanas después del nacimiento a cualquier edad gestacional. Por lo tanto, la Academia Americana de Pediatría recomienda que la detección de la ALP sérica y el fósforo sérico de 4 a 6 semanas después del nacimiento en bebés prematuros,[29] seguida de una supervisión cada dos semanas, sea apropiada.

A pesar de las controversias en los niveles de marcadores, estos deben usarse con juicio clínico y vigilarse semanalmente (calcio, fósforo y fosfatasa alcalina) para el seguimiento. Una ingesta adecuada de calcio, fósforo y vitamina D y la realización de ejercicios pasivos pueden prevenir la actividad anormal de la remodelación ósea y maximizar el crecimiento potencial en bebés prematuros. Se requiere más investigación para obtener un consenso sobre el diagnóstico temprano y el protocolo de seguimiento de estos casos para reducir las complicaciones a corto y largo plazo que puedan aparecer.

ósea y maximizar el crecimiento potencial en bebés prematuros. Se requiere más investigación para obtener un consenso sobre el diagnóstico temprano y el protocolo de seguimiento de estos casos para reducir las complicaciones a corto y largo plazo que puedan aparecer.

El peso al nacer no presentó diferencias significativas entre los prematuros de bajo peso con o sin osteopenia, no obstante el peso promedio de los prematuros con osteopenia fue de 1.151,35 g, mientras que los prematuros sin osteopenia la media se ubicó en 1.215,03g, el análisis exploratorio permitió encontrar un punto de corte para el peso al nacer en el percentil 47, es decir en 1.200 g, donde se observó diferencia significativa en la proporción de osteopenia con p-valor 0,044, siendo estas proporciones del 42,42% en los de peso entre 565 a 1.200 g y 29,09% entre 1.201 a 1.495 g, donde los prematuros con peso entre 565 a 1.200 g tienen 1,80 veces más probabilidad de presentar osteopenia.

En cuanto al tipo de lactancia se evidenció diferencias significativas con p-valor 0,000 en la proporción de prematuros de bajo peso con osteopenia; 69,79% de los prematuros con lactancia materna presentaron osteopenia, contra el 4,55% de los prematuros con lactancia mixta, además se constató que los prematuros con lactancia materna es un factor de riesgo con 48,30 veces más probabilidad de presentar osteopenia con respecto a los prematuros con lactancia mixta. El prematuro debe continuar recibiendo leche humana fortificada después del alta para satisfacer sus necesidades energéticas y para promover el crecimiento, es más frecuente en prematuros alimentados sólo con leche materna, ya que el aporte de calcio y fósforo es insuficiente para cubrir sus necesidades.

En los casos en que la leche materna no esté disponible, el RN con OP debe continuar recibiendo una fórmula para RN prematuros después del alta. La cantidad de fortificación de la leche materna o la densidad calórica de la fórmula para bebés prematuros se debe ajustar a 22 kcal / onza justo antes del alta. La necesidad de una fortificación adicional debe basarse en el proceso de la enfermedad del lactante con OP, el aumento de peso y el historial de osteopenia de la prematuridad.

Los requisitos de nutrientes exactos para el prematuro con osteopenia aún no se han determinado, pero está claro que el prematuro sigue teniendo una gran necesidad de energía al momento del alta que debe cumplirse.[30] Una revisión sistemática mostró una mejoría en el crecimiento de RN prematuros alimentados con leche materna fortificada al momento del alta.[31] De acuerdo con el Comité de Nutrición de la AAP, la fortificación con leche materna o el uso de fórmulas para RN prematuros deben continuar hasta los 9 meses de edad para satisfacer las necesidades adicionales de vitaminas, minerales y calorías de los RN que nacen prematuramente.[32]

En el recién nacido prematuro, una combinación de reservas inadecuadas y una mayor pérdida de minerales esenciales es común y con frecuencia se complica por las dificultades para obtener una ingesta suficiente para reemplazar las pérdidas y restaurar las reservas. Las deficiencias de calcio y fosfato y el desequilibrio entre ellos se encuentran con frecuencia y pueden llevar a un deterioro significativo de la deposición ósea. La osteopenia del prematuro, también conocida como raquitismo neonatal, raquitismo del prematuro o enfermedad ósea metabólica neonatal, es una preocupación común e importante en neonatología, y el manejo efectivo se ve obstaculizado por las dificultades para evaluar con precisión el estado del calcio y fosfato y la calidad de la deposición ósea.
Mediante la regresión logística hacia adelante se determinó la relación multivariante con la osteopenia de las distintas variables que en el análisis bivariante presentaron significancia estadística. Los resultados obtenidos muestran relación multivariante significativas para lactancia materna con p-valor 0,000, esta presenta el mayor riesgo con 42,62 veces más probabilidad de desarrollar osteopenia con respecto a los prematuros que reciben lactancia mixta; también se encontró relación con uso de RTN con p-valor 0,006, donde los prematuros que reciben NPT tienen 7,11 veces más probabilidad de presentar osteopenia; por último se observó relación con el uso de fortificación con p-valor 0,048, donde el uso de este es un factor protector para los prematuros de bajo peso.

En cuanto al peso al nacer presenta diferencias significativas con la evidencia de osteopenia en los recién nacidos prematuros estudiados (P <0,005). Similar a otras investigaciones, el estudio confirma el hecho de que el riesgo de osteopenia aumenta con la disminución del peso al nacer y la edad gestacional (26,33). Todos los lactantes osteopénicos fueron neonatos prematuros (<32 semanas de gestación) con peso extremadamente bajo al nacer (<1151 g). Dichos resultados denotan la alta incidencia de osteopenia en bebés con VLBW y LBW.

CONCLUSIÓN

La osteopenia del prematuro se considera un enfermedad ósea cuya prevalencia está aumentado, y es inversamente proporcional al peso y edad gestacional, en nuestro estudio sacamos como conclusión que el contenido de la leche humano es inadecuada para prevenir la enfermedad metabólica ósea en los prematuros, se identificó que los que recibieron leche materna exclusiva presentan mayor riesgo de desarrollar osteopenia en relación con los prematuros que recibieron lactancia mixta representa un factor protector para los prematuros de bajo peso, frente al desarrollo de osteopenia del prematuro. Es importante hacer un diagnóstico oportuno con la medición de calcio- fósforo y fosfatasa alcalina en suero para realizar intervenciones nutricionales adecuadas y prevenir las complicaciones a largo plazo del metabolismo óseo y crecimiento, por lo que se recomienda la fortificación de la leche humana asi como el uso de fórmulas lácteas para brindar una correcta mineralización ósea.

Financiamiento

RUBRO	VALOR
1.Leche de Fórmula de 24 kilocalorías	Donaciones
2.Financiamiento	Propios de cada institución

	Descripción	Presentación
2	Vitaminas ACD	Oral
3	Calcio	Oral

BIBLIOGRAFÍA

1. Isojima T, Kushima R, Goishi K, Tsuchida S, Watanabe T, Takahashi N, et al. Mineral status of premature infants in early life and linear growth at age 3. Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc. 2015 Oct;57(5):864–9.
2. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. Ital J Pediatr. 2009 Jul 14;35:20.
3. Korkut S, Memur Ş, Halis H, Baştuğ O, Korkmaz L, Özdemir A, et al. A Study of the Relationship Between Cystatin C and Metabolic Bone Disease in Preterm Infants. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2018 01;10(2):119–24.
4. Machado A, Rocha G, Silva AI, Alegrete N, Guimarães H. [Bone Fractures in a Neonatal Intensive Care Unit]. Acta Med Port. 2015 Apr;28(2):204–8.

4. Machado A, Rocha G, Silva AI, Alegrete N, Guimarães H. [Bone Fractures in a Neonatal Intensive Care Unit]. Acta Med Port. 2015 Apr;28(2):204–8.
5. Wise PH. Child Poverty and the Promise of Human Capacity: Childhood as a Foundation for Healthy Aging. Acad Pediatr. 2016 Apr;16(3 Suppl):S37-45.
6. Kara S, Güzoğlu N, Göçer E, Arıkan FI, Dilmen U, Dallar Bilge Y. Evaluation of bone metabolism in newborn twins using quantitative ultrasound and biochemical parameters. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2016 Mar;29(6):944–8.
7. Kołodziejczyk A, Borszewska-Kornacka MK, Seliga-Siwecka J. MOnitored supplementation of VItamin D in preterm infants (MOSVID trial): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2017 11;18(1):424.
8. Amin R, Darrah T, Wang H, Amin S. Editor's Highlight: In Utero Exposure to Gadolinium and Adverse Neonatal Outcomes in Premature Infants. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. 2017 01;156(2):520–6.
9. Mannan MA, Jahan I, Rahman MZ, Hasan Z, Dey AC, Shahidullah M. Osteopenia of Prematurity: Are We at Risk? Mymensingh Med J MMJ. 2015 Jul;24(3):631–7.
10. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(42):e12861.
11. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE-D. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. Medicine (Baltimore). 2016 Sep;95(37):e4837.
12. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. Early Hum Dev. 2017;112:29–34.
13. Elidrissy ATH. The Return of Congenital Rickets, Are We Missing Occult Cases? Calcif Tissue Int. 2016;99(3):227–36.
14. Eliakim A, Litmanovitz I, Nemet D. The Role of Exercise in Prevention and Treatment of Osteopenia of Prematurity: An Update. Pediatr Exerc Sci. 2017 01;29(4):450–5.
15. Lee S-YR, Yue EKT. Towards Optimizing Calcium and Phosphate Concentration in Parenteral Nutrition for Premature Neonates to Minimize Rickets of Prematurity. Indian J Pediatr. 2017;84(5):412–3
16. Figueras-Aloy J, Alvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, et al. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. J Pediatr. 2014; 164: p. 499–504.
Hung YL, Chen PC, Jeng SF, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. J Paediatr Child Health. 2011; 47: p. 134–9.
17. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38: p. 982–90.
18. Abd El Latif MT, Abougabalb AM, Saada KM, Akla HA. Cross-sectional study of osteopenia of prematurity and associated risk factors. Alexandria Journal of Pediatrics. 2018 May-August; 31(2): p. 67-75.
19. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. J Clin Transl Endocrinol. 2014; 1: p. 85–91.
20. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. Bone ultrasound velocity curves of newly born term and preterm infants. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003; 16(1): p. 43–7.
21. Korkut S, Kurtoglu S. A study of longitudinal measurements in the screening for osteopenia of prematurity. Annals of Medical Research. 2018; 25(3): p. 455-9.
22. Abrams SA, Committee on Nutrition, AAP. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics. 2013; 131: p. 1676-83.
23. Afroz N, Chowdhury MA, Hoque Md.M, Khan DA. Osteopenia in Premature Infants and Effect of Supplementation. Bangladesh J Child Health. 2015; 39(3): p. 135-140.
24- Aly H, Moustafa MF, Amer HA, Hassanein S, Keeves C, Patel K. Gestational age, sex and maternal parity correlate with bone turnover in premature infants. Pediatr Res. 2005; 57(5 Pt 1): p. 708–11.
25. 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. 2018; 18: p. 9.
26- Embleton N, Wood CL. Growth, bone health, and later outcomes in infants born preterm. J Pediatr. 2014; 90(6): p. 529–32.
27. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. Nacidos Demasiado Pronto: Informe de Acción Global sobre Nacimientos Prematuros Nueva York: Editores, March of Dimes, PMNCH, Save the Children, Organización Mundial de la Salud; 2012.
28. Wood CL, Wood AM, Harker C, Embleton ND. Bone Mineral Density and Osteoporosis after Preterm Birth: The Role of Early Life Factors and Nutrition. International Journal of Endocrinology. 2013; 2013(Article ID 902513): p. 7.
29. Pillai A, Albersheim S, Matheson J, Lalari V, Wei S, Innis SM, Elango R. Evaluation of A Concentrated Preterm Formula as a Liquid Human Milk Fortifier in Preterm Babies at Increased Risk of Feed Intolerance. Nutrients. 2018; 10(10): p. 1433.
30. Villar J, Giuliani F, Barros F, et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. Pediatrics. 2018; 141(2): p. e20172467.
31. Calderón ML. Efectos de la alimentación con leche humana pasteurizada comparada con fórmula para prematuro estándar en recién nacidos menores de 2,500 gramos Guatemala : Universidad de San Carlos de Guatemala La Facultad De Ciencias Médicas; 2015.

ANEXOS

Figura 1. Cantidad aproximada de calcio aportada po la leche materna y leche de fórmula en 120 kilocalorias por kilo al día.

Approximate calcium balance in a typical infant receiving 120 kcal/kg per day intake

	Calcium concentration (mg/dL)	Intake (mg/kg per day)	Absorption (percent)	Total absorption (mg/kg per day)	Approximate retention (mg/kg per day)
Human milk*	25	38	60	25	15 to 20
Preterm formula/fortified human milk	145	220	50 to 60	120 to 130	100 to 120

* Human milk assumed to be 20 kcal/oz, and preterm formula and fortified human milk assumed to be 24 kcal/oz.

Reproduced with permission from Pediatrics, Vol. 131, Pages e1676-e1683, Copyright © 2013 by the AAP.

UpToDate®

Figura 2. Valores de calcio , fósforo y vitamina D aportados por la leche materna sin fortificar, leche materna fortificada y leche de fórmula de 22 kcal.

Intakes of calcium, phosphorus, and vitamin D from various ente nutrition feedings for preterm infants in the United States, assun formula intake of 160 mL/kg per day

	Recommended intake *	Unfortified human milk ¶ (20 kcal/oz)	Fortified human milk ¶ (24 kcal/oz)	Preterm formula (24 kcal/oz)	Transitional formula (22 kcal/oz)
Calcium (mg/kg)	150 to 220	37	184 to 218	210 to 234	125 to 144
Phosphorus (mg/kg)	75 to 140	21	102 to 125	107 to 130	74 to 80
Vitamin D (int. units/day)	200 to 400	2.4Δ	283 to 379Δ	290 to 468Δ	125 to 127Δ

Int. units: international units.
* Recommendations for preterm infants weighing 1000 to 1500 g.
¶ Human milk data based on mature human milk.
Δ Vitamin D intake is based on an infant weighing 1500 g. Concentrations of vitamin D vary considerably among different commercially available human milk fortifiers.

Modified with permission from Pediatrics, Vol. 131, Pages e1676-e1683, Copyright © 2013 by the AAP.

Figura 3. Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro

Risk factors for rickets in preterm infants

Born at <27 weeks gestation
Birth weight <1000 g
Long-term parenteral nutrition (eg, >4 to 5 weeks)
Severe bronchopulmonary dysplasia, defined as treatment with diuretics (eg, furosemide) and fluid restriction
Postnatal steroid use
History of necrotizing enterocolitis
Failure to tolerate formulas or human milk fortifiers with high mineral content

Reproduced with permission from Pediatrics, Vol. 131, Pages e1676-e1683, Copyright © 2013 by the AAP.

UpToDate®

Siglas

(RNPT): Recién nacido pretérmino
NPT: Nutrición parenteral total
Kcal: kilocalorías
VLBW: neonatos con muy bajo peso al nacer
Kg: Kilogramos
Ca: Calcio
P: Fósforo
IMC: Índice de masa corporal
PTH: Pratohormona
OMS: Organization mundial de la salud
RN: Recién nacido
UCIN: Unidad de cuidado intensivo neonatal
LM: Leche materna
ALP: Fosfarasa alcalinq