

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencia Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Enero 2017



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.113.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): María Alicia Xulú Telón

Carné Universitario No.: 100023068

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA EN PREMATUROS CON PESO AL NACER ENTRE 1000 Y 1500 GRAMOS**

Que fue asesorado: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 22 de noviembre de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 01 de Junio de 2016

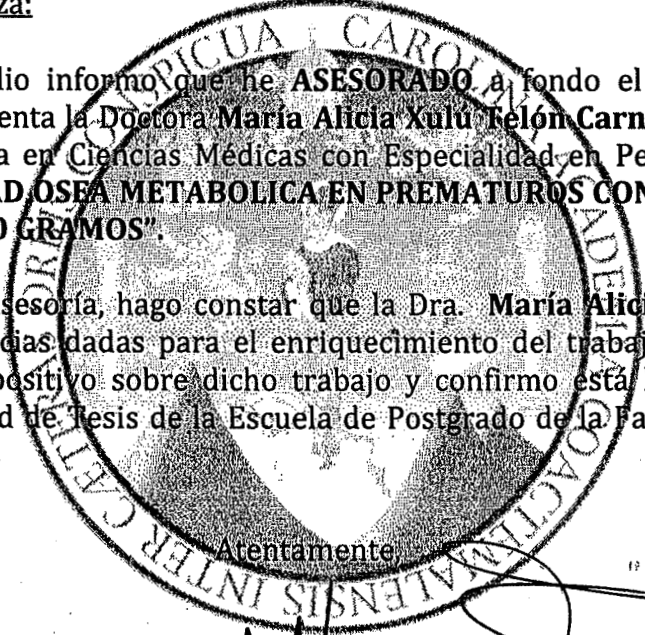
Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad
en Pediatría**
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **María Alicia Xulú Telón Carne 100023018**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"ENFERMEDAD OSEA METABOLICA EN PREMATUROS CON PESO AL NACER ENTRE 1000 A 1500 GRAMOS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **María Alicia Xulú Telón**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente



Dr. Carlos Enrique Sanchez Rodas
Dr. Carlos Enrique Sanchez Rodas MSc.
Asesor de Tesis

Guatemala, 01 de Junio de 2016

Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad
en Pediatría**
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he REVISOR a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **María Alicia Xulú Telón Carne 100023018**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"ENFERMEDAD OSEA METABOLICA EN PREMATUROS CON PESO AL NACER ENTRE 1000 A 1500 GRAMOS"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **María Alicia Xulú Telón**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente



Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Revisor de Tesis

INDICE DE CONTENIDO

	Contenido	Página
	Resumen	i
I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	3
III.	Objetivos	09
IV.	Materiales y Métodos	10
V.	Resultados	18
VI.	Discusión y Análisis	20
VII.	Referencias Bibliográficas	23
VIII.	Anexos	25

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1	8
Tabla 2	8
Tabla 3	13
Tabla 4	15
Tabla 5	17
Tabla 6	18
Tabla 7	18
Tabla 8	19

RESUMEN

La enfermedad ósea metabólica del prematuro se desarrolla en las primeras 6-12 semanas postnatales, su origen es multifactorial y progresivo; ha cobrado importancia clínica desde que la tasa de supervivencia de prematuros con extremadamente bajo peso al nacer ha mejorado, presentándose en un 30% de los nacidos con muy bajo peso al nacer y hasta en un 50% de los nacidos con extremadamente bajo peso al nacer (6,13). Entre los factores de riesgo para su apareamiento están: la utilización de esteroides y diuréticos, la alimentación parenteral prolongada y la alimentación enteral con leche materna no fortificada (4,14).

Según los protocolos de seguimiento tras el alta de niños prematuros, se debe monitorizar la enfermedad ósea metabólica a través de densitometrías óseas centrales. En México recomiendan medir niveles de fosfatasa alcalina sérica durante el primer mes y a los 3 meses de edad gestacional corregida para detectarla, sin embargo en Guatemala no se cuenta con ningún protocolo que establezca el monitoreo de esta patología, desconociendo hasta el momento su verdadera importancia clínica (19,20).

Objetivo: Determinar la utilidad de la medición de fosfatasa alcalina a partir de las 6 semanas de edad posnatal en el diagnóstico de enfermedad ósea metabólica

Métodos y Procedimientos: Estudio de corte, descriptivo, prospectivo y transversal en el que se estudiaron 39 pacientes prematuros con muy bajo peso al nacer, de 6 ó más semanas de edad gestacional vistos en clínica de seguimiento especial, en quienes se midió fosfatasa alcalina sérica y se realizó densitometría ósea central para determinar enfermedad ósea metabólica. Los resultados se evaluaron a través de una tabla de contingencia.

Resultados: La fosfatasa alcalina como método diagnóstico de enfermedad ósea metabólica del prematuro presenta una sensibilidad del 100% y especificidad del 90%; con un valor predictivo positivo del 25% y un valor predictivo negativo del 100%. Además posee un cociente de probabilidad positiva de 10 y un cociente de probabilidad negativa de 0, con un índice de concordancia Kappa de 0.33. Se considera importante integrar en los protocolos de seguimiento de niños prematuros con bajo peso al nacer el estudio de la enfermedad ósea metabólica a través de la medición de fosfatasa alcalina ya que es un método más simple, seguro y económico.

Palabras Clave: Enfermedad ósea metabólica, prematuro con bajo peso al nacer, densitometría ósea central y fosfatasa alcalina, protocolo de seguimiento en prematuros.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad ósea metabólica del prematuro se define como la desmineralización ósea que se desarrolla en las primeras 6-12 semanas postnatales, cuyo origen es multifactorial y progresivo (6,13). El advenimiento de los cuidados intensivos neonatales que conlleva a la mayor tasa de supervivencia de prematuros con extremadamente bajo peso al nacer, se acompaña de una mayor incidencia actual de patologías incluida la enfermedad ósea metabólica, que se asocia no solo a las características de inmadurez propias del recién nacido sino a los efectos secundarios de los tratamientos actuales. Según las estadísticas se presenta en un 30% de prematuros con muy bajo peso al nacer y hasta en un 50% de los nacidos con extremadamente bajo peso al nacer; sin embargo, actualmente se carece de estadísticas nacionales. (13).

La utilización de esteroides y diuréticos, la alimentación parenteral prolongada y la alimentación enteral con leche materna no fortificada, son factores de riesgo asociados al apareamiento de enfermedad ósea metabólica del prematuro (4,14), esto asociado a que después del alta los pacientes son alimentados con fórmulas no aptas debido al alto costo económico de las fórmulas especiales que se deben suministrar hasta los 9 meses ó 3 kilogramos de peso en pacientes en quienes la lactancia materna no es posible. (19)(20)

Según los protocolos de seguimiento tras el alta de niños prematuros, se debe realizar densitometrías óseas en columna vertebral a las 6 y 12 semanas de edad posnatal, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos. En países como México recomiendan medir niveles de fosfatasa alcalina sérica durante el primer mes y a los 3 meses de edad gestacional corregida. Si ésta es mayor de 000 UI/L se debe dar tratamiento y si es mayor de 700 UI/L es sugestivo de enfermedad ósea metabólica y se debe realizar densitometría ósea central para confirmar el diagnóstico (19)(20).

En el hospital Roosevelt los programas de seguimiento especial para pacientes prematuros no incluyen la investigación de enfermedad ósea metabólica, a pesar de que cada vez más niños con extremadamente bajo peso al nacer sobreviven y que muchos de ellos tienen factores de riesgo asociados.

La presente investigación tiene como finalidad determinar la incidencia y prevalencia de esta patología, así mismo determinar la utilidad de la fosfatasa alcalina sérica como método diagnóstico de enfermedad ósea metabólica del prematuro a través de la medición de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, con el fin último de incluirla como parte del protocolo de seguimiento del recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer.

Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo y transversal. Se estudiaron 39 pacientes prematuros con muy bajo peso al nacer, de 6 ó más semanas de edad gestacional vistos en clínica de seguimiento especial, en quienes se midió fosfatasa alcalina sérica y se realizó densitometría ósea central para determinar enfermedad ósea metabólica. Se excluyeron a los pacientes con más de dos estudios radiológicos, independientemente del tipo por razones de bioética; esto representó problemas al recolectar la muestra ya que la mayoría de pacientes ingresados a cuidados intensivos neonatales cuenta con más de 4 estudios radiográficos, en su mayoría radiografías, seguidas de ultrasonidos y en tercer lugar tomografías, por lo que se excluyeron del estudio muchos pacientes.

De los pacientes estudiados el 10% presentaron fosfatasa alcalina por encima de 700UI/L y de ellos el 25% presentaron enfermedad ósea metabólica. Se analizaron los datos a través de una tabla de contingencia determinando que la fosfatasa alcalina como método diagnóstico de enfermedad ósea metabólica del prematuro presenta una sensibilidad del 100% y especificidad del 90%; con un valor predictivo positivo del 25% y un valor predictivo negativo del 100%.

Se concluye a través de este estudio, que se debe integrar en los protocolos de seguimiento de niños prematuros con bajo peso al nacer, el estudio de la enfermedad ósea metabólica a través de la medición de fosfatasa alcalina a partir de las seis semanas de vida ya que aunque solo presenta una prevalencia en el grupo del 2.5%, representa repercusiones importantes en el paciente pudiéndose tratar de forma eficiente. Además es un método económico comparado con la realización de densitometrías óseas centrales, ya que tiene un costo 90% menor y tiene mejor aceptación en los padres de familia.

II. ANTECEDENTES

2.1 DEFINICIONES

La Organización Mundial de la Salud define como prematuro al recién nacido que tiene menos de 37 semanas de gestación. Según esta misma organización se pueden clasificar en prematuros tardíos, a los que nacen entre las 32 y 37 semanas de gestación y de ellos la mayoría sobrevive con atención médica adecuada. Los muy prematuros, nacidos entre las 28 y 32 semanas de gestación, generalmente requieren cuidados intensivos para sobrevivir, y en países desarrollados la mayoría sobrevive. Por último están los prematuros extremos que nacen antes de las 28 semanas de gestación y que tienen menos del 10% de posibilidad de supervivencia en los países en vías de desarrollo. (7)

Los recién nacidos también se pueden clasificar según su peso al nacer, definido por la OMS como el primer peso del recién nacido, medido después de la reanimación básica, incluyendo el aspirado gástrico, durante la primera hora de vida. De acuerdo a esto se dividen en recién nacidos con bajo peso al nacer, a los que pesan entre 2,500 y 1,500 gramos, con muy bajo peso al nacer a los que están entre 1,500 y 1,000 gramos; y como recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer a aquellos que pesan menos de 1,000 gramos.(3)

La osteopenia o enfermedad ósea metabólica del prematuro, es una enfermedad que resulta de la desmineralización de los huesos que se desarrolla en las primeras 6-12 semanas postnatales, cuyo origen es multifactorial, progresiva y en ocasiones puede causar fracturas. (6)(13)(14)

2.2 INCIDENCIA

Es un problema relativamente frecuente en la evolución del prematuro, cuya incidencia y gravedad es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer, pudiéndose encontrar en el 30% de neonatos menores de 1500 gramos y hasta en el 50% de los menores de 1000 gramos que no han recibido tratamiento preventivo. (6)(14)

En Guatemala no se cuenta con estadísticas acerca de esta patología, ya que los programas de seguimiento de niños prematuros no incluyen la realización de pruebas de tamizaje para ella.

2.3 FACTORES DE RIESGO

Se han identificado factores de riesgo que se asocian a una mayor probabilidad de padecer esta enfermedad: (6)(14)(16)

- Bajo contenido mineral óseo y escaso depósito que tienen al nacer.
- Alimentación parenteral prolongada que no aporta los requerimientos necesarios de calcio y fósforo.
- Utilización de drogas que producen hipercalciuria como la furosemida y las metilxantinas.
- Uso de Corticosteroides, que disminuye el número y la actividad de los osteoblastos, disminuye la absorción intestinal de calcio, lo que aumenta la hormona paratiroidea produciendo activación de los osteoclastos.

- Nefropatías perdedoras de fósforo como la acidosis tubular.
- Broncodisplasia pulmonar.
- Escaso aporte de minerales (principalmente el fósforo) que se recibe en las primeras semanas, especialmente si tienen lactancia materna exclusiva no fortificada.

2.4 FISIOPATOLOGIA

Existen muy bajos depósitos de calcio y fósforo en el sistema esquelético del prematuro, ambos deben estar presentes simultáneamente y en cantidad suficiente para que la mineralización ósea sea adecuada. (14)

Durante el tercer trimestre se produce la mayor acreción (80%) de calcio, con un requerimiento diario de 120 a 150 mg/kg/día, siendo el valor corporal total de calcio en neonatos a término de 28 gramos. La calcemia neonatal es de 10mg/dL: 40% del calcio plasmático está unido a la albúmina; 10% está quelado y unido a complejos aniónicos (bicarbonato, fosfato, citrato), y el 50% (5.5mg/dL) restante corresponde a la forma iónica que es la única activa a nivel celular. El fósforo se encuentra en el esqueleto, donde se deposita el 85%, y se requiere de 60 a 120 mg/kg/día. La fosfatemia normal en el recién nacido es de 5mg/dL. De este valor, 10% se une a proteínas y el resto circula como iones o complejos. (14)(17)

La parathormona –PTH-, es el regulador más importante del metabolismo del calcio. Durante el embarazo, la madre permanece en un estado de hiperparatiroidismo diseñado para preservar flujo libre de calcio hacia el feto. Por esta razón el feto mantiene su paratiroides hipoactiva. Tres días después del nacimiento la paratiroides neonatal comienza a funcionar, pudiéndose observar durante este período hipocalcemia. Esta hipocalcemia, que ocurre en todos los recién nacidos, es el estímulo para la secreción de PTH. En neonatos la PTH aumenta la calcemia a partir de los siguientes mecanismos: (6)(14)(17)

- Movilización de calcio desde el hueso a través de la activación de los osteoclastos
- Aumento de la reabsorción de calcio en el túbulo distal con disminución de la misma en el túbulo proximal
- Aumento de la absorción intestinal de calcio

Estas acciones requieren de la presencia de vitamina D. La calcitonina produce descenso de la calcemia y de la fosfatemia y las concentraciones maternas no parecen variar durante el embarazo. La hormona puede identificarse a partir de la semana 14, y está activa desde la semana 26, produciéndose su aumento en el tercer trimestre; el efecto neto es el de aumentar el depósito óseo de calcio, inhibiendo la actividad osteoclástica. Las concentraciones séricas de calcitonina en el neonato son más elevadas que en su madre, los primeros días de vida; estos niveles aumentan todavía más en la primera semana de vida, pudiendo alcanzar concentraciones hasta 5-10 veces superiores que en niños y adultos, disminuyendo hacia el final del segundo mes de vida. (14)(17)

La vitamina D de la dieta proviene de vegetales como ergosterol (D2), o de productos animales como colecalciferol (D3). Los humanos somos capaces de sintetizar colecalciferol a partir de la exposición cutánea a la luz solar en la banda espectral de 280 a 300 nanómetros. Ambas formas de pro vitaminas se metabolizan por vías comunes con escasa diferencia funcional entre ellas. Ambas son hidroxiladas en la posición 25 (25, HOD) en el hígado, siendo ésta la forma más abundante, y el mejor indicador sérico de reserva de vitamina D. La forma activa requiere una última hidroxilación en posición 1;

que se realiza en las mitocondrias de los túbulos proximales. La 1, 25 HOD es el principio activo que regula el metabolismo óseo-mineral, y que previene la hipocalcemia, el raquitismo y la osteomalacia a través de: (2)(14)(17)

- Aumento de la absorción intestinal y tubular de calcio.
- Aumento de la diferenciación de los osteoblastos y osteocitos para producir formación de hueso posterior resorción, con posterior liberación de calcio.
- Regulación de la homeostasis del fósforo aumentando su absorción intestinal y reabsorción renal.

Los requerimientos diarios de calcio y fósforo en un recién nacido prematuro son de 120-200mg/kg/día y de 60-120 mg/kg/día, respectivamente. La lactancia materna provee 28mg/100ml de Calcio y 15mg/100ml de Fósforo, provocando un síndrome de deficiencia de fósforo en recién nacidos prematuros alimentados con lactancia materna exclusiva. Al reducir el suministro de fósforo, aumenta la producción de 1, 25 HOD lo que provoca un aumento en la absorción intestinal de calcio y fósforo. Se inhibe la liberación de PTH lo que conduce a una reducción en la pérdida renal de fósforo y a un aumento de la pérdida renal de calcio, provocando hipercalciuria. Esta inhibición de la liberación de la hormona paratiroides puede proporcionar un efecto protector en cuanto a la movilización ósea concierne. Sin embargo, el efecto del compuesto activo de la vitamina D, sigue estimulando la acción de los osteoblastos y conduciendo a la movilización del calcio y del fósforo por la activación de los osteoclastos. La continua deficiencia del suministro de minerales produce una movilización cada vez mayor lo que provoca pérdida ósea. En esta situación, a pesar de una deficiencia de calcio concomitante debido al bajo contenido nutricional del mineral, es posible observar una pérdida renal significativa del ion debido a la ausencia de la deposición en el hueso, como resultado de una relación Ca/P inadecuada. (2)(14)(17)

Aún con el uso de fórmulas especiales que mejoran el crecimiento y el contenido mineral óseo con aumento del suministro de calcio, fósforo y proteína, no se elimina la deficiencia relativa de fósforo, indicada por un contenido mineral óseo más bajo que el esperado, considerando un período de vida intrauterina similar.

Estudios desarrollados por Koo y colaboradores en 1995, demostraron que los niveles séricos de 25 HOd son normales con la suplementación de 400UI/día de vitamina D, lo que corrobora que la deficiencia de vitamina D no es un factor determinante en la enfermedad ósea metabólica. Sin embargo, cantidades elevadas del compuesto activo de la vitamina D sugiere deficiencia mineral. El aumento en la producción de éste, es un intento de intensificar la absorción intestinal de calcio y fósforo en el objeto de restaurar el contenido corporal normal.(18)

Otros estudios han sugerido que la enfermedad metabólica ósea es un estado de **recambio** óseo elevado. Cantidades elevadas de fosfatasa alcalina en el suero (activación osteoblástica) e hidroxiprolina urinaria alta (mineralización ósea) comprueban un recambio óseo elevado. Probablemente las alteraciones locales relacionadas con la liberación de prostaglandinas y de hormona paratiroidea, relacionadas con las proteínas pueden estar involucradas en este proceso de reabsorción ósea. Se ha demostrado a través de estudios con radioisótopos que el calcio urinario en los recién nacidos prematuros provienen de la dieta y del tejido óseo. Además, la hipercalciuria que se observa en estos recién nacidos, incluso con una suplementación mineral adecuada, con buenos índices de retención sugiere la presencia de un alto recambio óseo. (18)

Se ha planteado también una hipótesis biomecánica, que indica el estímulo del crecimiento cortical por el entrenamiento de la resistencia de las extremidades del feto al golpear la pared uterina. Esta hipótesis plantea que los recién nacidos prematuros tienen un menor aumento del contenido mineral óseo que los recién nacidos a término por menor cantidad y calidad de movimientos asociados al inadecuado aporte mineral. En un trabajo realizado por Laurie en el año 2,000 en donde a 32 recién nacidos pretérmino de 26 a 32 semanas, a 16 se les aplicó un programa de movimientos suaves de flexoextensión y compresión contra resistencia pasiva del recién nacido, 5 a 10 minutos al día, se inició con alimentación enteral completa hasta los dos kilos de peso. Se obtuvo que el peso, la talla y el contenido mineral óseo, así como la masa magra fueron significativamente mayores en los RN con ejercicio; marcadores bioquímicos de formación ósea se mantuvieron constantes en ese grupo y disminuyeron en los RN que no tuvieron ejercicio. (18)(13)

El desarrollo del esqueleto, como de otros órganos y sistemas, es guiado por requerimientos funcionales. El hueso crece y aumenta de fuerza cuando y donde se requiere para mantener estabilidad esquelética. Los osteoblastos aumentan su actividad en respuesta a la carga mecánica in vitro, mientras que la ausencia de estimulación se ha demostrado que aumenta la resorción ósea, aumenta la pérdida de calcio urinario y disminuye la masa ósea. (18)(13)

2.5 DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos de osteopenia del prematuro son hipotonía, insuficiencia respiratoria, dificultad para destetar un paciente del ventilador, dolor a la manipulación por fracturas patológicas, disminución del crecimiento lineal de los huesos y signos tardíos de raquitismo. (6)

La fosfatasa alcalina, es una glicoproteína tetramérica, que funciona como una enzima que libera fósforo inorgánico a partir de ésteres fosfóricos, necesario para la mineralización ósea. Se encuentra en la superficie de los osteoblastos y fue introducida en 1929 como el primer marcador bioquímico del remodelado óseo. En la osteopenia del prematuro se encuentra generalmente una concentración de calcio sérico normal, disminución del fósforo y aumento de la fosfatasa alcalina por encima de 700 U/L. (2)(4)(6)

Las radiografías convencionales no son útiles para detectar de forma precoz la pérdida de mineralización ósea. Únicamente muestran anomalías con pérdidas del 20 al 30% del contenido mineral, se detectan generalmente después de las 6 semanas de vida e indican un proceso de remodelación anormal con aumento de la matriz ósea. Se pueden encontrar hallazgos compatibles con osteoporosis en cráneo, columna, escápula y costillas; fracturas patológicas en húmero, fémur y costillas principalmente.

Signos propios del raquitismo se observan después de los 2 a 4 meses y entre ellos se menciona ensanchamiento de las placas de crecimiento epifisiario con acúmulos de osteoide no mineralizado, deformidad en copa, deshilachamiento y rarefacción de las metáfisis.

Koo creó una escala que se utiliza para describir y clasificar estas alteraciones radiológicas, clasificándolas en tres grados: En el grado 1 se puede observar rarefacción

del hueso. En el grado 2 hay rarefacción del hueso asociada a alteraciones metafisiarias, imagen en copa y formaciones óseas subperiosticas. Grado 3, que se asocia a fracturas espontáneas. (18)

Actualmente la absorciometría dual energía rayos X (DEXA), comúnmente llamada densitometría ósea, es el estándar de oro para la medición ósea. Esta técnica utiliza dos rayos X de relativamente alto y bajo niveles de energía para estimar el contenido mineral óseo corporal total o regional. Su uso en pacientes con baja masa corporal se ha validado y es conveniente para la determinación de composición corporal total y del contenido mineral óseo en niños prematuros y a término, así como estimación de composición de ganancia de peso y acreción mineral. (6)(9)(14)

2.6 COMPLICACIONES

Las consecuencias de la enfermedad ósea del prematuro en la edad adulta se desconocen. Varios estudios indican que en infantes con antecedentes de parto prematuro, no existe un aumento de fracturas en la niñez, aparentemente el peso y la talla de los pretérmino se igualan a los nacidos a término a los 2 o 3 años de vida, no está bien establecido lo que ocurre con la densidad mineral ósea, pero hay estudios que informan que se normaliza hasta los 8 años de edad. (18)

En un estudio realizado por S. Bowden, en Liverpool, en 1997 realizado a los 8 años de edad en 46 niños nacidos pretérmino menores de 32 semanas, se encontró que el contenido mineral óseo era inferior los controles; los que tenían antecedente de ventilación mecánica prolongada tenían aún menor contenido mineral óseo. Los pretérmino que se habían alimentado con fórmulas para prematuros por más tiempo tenían mayor contenido mineral óseo.(18)

En otro estudio publicado en el 2007, se mostró que 15 niños nacidos pretérmino de 7.7 años tenían densidad mineral ósea similar al grupo control de nacidos a término de la misma edad. Cuando el estudio se había realizado a los 6.3 años en esos mismos niños, aún no se igualaban los valores de densidad ósea. (18)

2.7 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de esta patología es complejo, lo más importante es la prevención a través de la adecuada suplementación de Calcio y Fósforo en la nutrición parenteral. En los primeros días después del nacimiento, la disposición de los minerales en la alimentación parenteral cumple el objetivo de mantener la homeostasis por lo que contenidos de 1mmol/kg/día de calcio elemental en los primeros días puede prevenir la hipocalcemia. Después de la fase inicial, el objetivo pasa a ser el suministro máximo de minerales en los tejidos, por lo que suplementación con calcio de 0.68 a 1.25 mmol/kg/día y con fósforo de 0.61 a 1.20 mmol/kg/día mostró niveles más altos de fosfato y más bajos de fosfatasa alcalina y se asoció con menores hallazgos radiológicos de raquitismo en recién nacidos prematuros. (14)(16)

La relación entre el calcio y el fósforo en la solución de nutrición parenteral también es importante, se ha logrado establecer que soluciones con relación 1.3:1 a 1.7:1 por peso es adecuada, mientras que una proporción de menos de 1:1 provoca hipocalcemia e hiperfosfatemia. Lo ideal es mantener concentraciones séricas de 2.05 y 2.75 mmol/L de calcio y de 1.87 a 2.91 mmol/L de fosfato para evitar osteopenia en los recién nacidos

prematuros. Soluciones con 3 mmol/L de magnesio son adecuadas para prematuros. Suplementos con vitamina D de 140 a 400 UI/día han demostrado mantener una normal concentración de Vitamina D. (14) (16)

La ingesta de minerales de la leche materna y leche de fórmula son insuficientes para apoyar las demandas adicionales en los recién nacidos pretérmino y pueden ocasionar aumento de la fosfatasa alcalina y de la concentración de la forma activa de la vitamina D, signos radiológicos de raquitismo y baja concentración de minerales óseos. Dependiendo del tipo de alimentación de los prematuros se pueden tomar diferentes medidas para brindar las cantidades adecuadas de calcio y fósforo en la dieta. (16)

- Si el prematuro se alimenta de fórmula láctea exclusiva, dar fórmulas especiales para prematuros enriquecidas con calcio y fósforo:

Tabla No. 1 Contenido de calcio y fósforo en la leche materna comparado con las fórmulas comerciales para prematuros.

	Leche Materna	Similac Care	Prenan	Enfamil Prem	Similac Neosure
Calcio (mg/dl)	25-35	144	78	95	85
Fósforo (mg/dl)	10-15	72	53	53	50

- Si el prematuro tiene una alimentación mixta: se debe dar lactancia materna y completar el volumen con fórmula especial para prematuro; si la lactancia materna es mayor al 40% del volumen, se debe fortificar proporcionalmente.
- Si el prematuro se alimenta de lactancia materna exclusiva se debe adicionar un fortificador de la leche materna, después de los 15 días de vida o cuando reciba 100ml/kg/día:

Tabla No. 2 Contenido de calcio y fósforo en la leche materna y fortificadores de la leche materna.

	Leche Materna	Similac Fort	S26/SMA	FM 75	Enfamil Fort
Calcio (mg/dl)	25-35	198	111	72	111
Fósforo (mg/dl)	10-15	70	58	47	58

Si no se dispone de fortificadores de la leche materna se debe suplementar con 50mg/kg/día de gluconato de calcio y 30mg/kg/día de fosfato disódico.

Los ejercicios diarios de 5-10 minutos con compresión y extensión o flexión contra la resistencia pasiva del recién nacido da un mayor aumento de peso corporal, longitud de los huesos del antebrazo, concentración de minerales óseos y masa libre de grasa. (16)(18)

III. OBJETIVOS

3.1 General:

- 3.1.1 Determinar la utilidad de la medición de fosfatasa alcalina a partir de las 6 semanas de edad posnatal en el diagnóstico de enfermedad ósea metabólica, en prematuros entre 1000 y 1500 gramos de peso al nacimiento, en el hospital Roosevelt durante los años 2013 al 2015.

3.2 Específicos:

- 3.2.1 Determinar la sensibilidad de la medición de fosfatasa alcalina como método diagnóstico de osteopenia del prematuro en pacientes con peso entre 1000 y 1500 gramos nacidos en el hospital Roosevelt.
- 3.2.2 Determinar la especificidad de la medición de fosfatasa alcalina como método diagnóstico de osteopenia del prematuro en pacientes con peso entre 1000 y 1500 gramos nacidos en el hospital Roosevelt.
- 3.2.3 Establecer el valor predictivo positivo de la medición de fosfatasa alcalina como método diagnóstico de osteopenia del prematuro en pacientes con peso entre 1000 y 1500 gramos nacidos en el hospital Roosevelt.
- 3.2.4 Establecer el valor predictivo negativo de la medición de fosfatasa alcalina como método diagnóstico de osteopenia del prematuro en pacientes con peso entre 1000 y 1500 gramos nacidos en el hospital Roosevelt.
- 3.2.5 Cuantificar la prevalencia de la enfermedad ósea metabólica en prematuros de 1000 a 1500 gramos de peso al nacer, nacidos en el hospital Roosevelt

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.2 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de corte, descriptivo, prospectivo, transversal.

4.3 UNIDAD DE ANÁLISIS

Paciente de 36 semanas o menos de edad gestacional, con peso al nacimiento entre 1000 y 1500 gramos, que tenga igual o mayor de 42 días de vida posnatal (6 semanas), alimentado con lactancia materna exclusiva, alimentación mixta con fórmula para prematuro y lactancia materna o con alimentación con fórmula para prematuro.

4.4 UNIVERSO

Neonatos de 36 semanas o menos de edad gestacional, con peso al nacimiento entre 1000 y 1500 gramos con control en clínica de seguimiento especial de niño sano, en el hospital Roosevelt.

4.5 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de la muestra se utilizó la fórmula para poblaciones finitas (1), ya que se conoce que al año nacen aproximadamente 82 niños prematuros con peso al nacer entre 1000 y 1500 gramos. Estos datos se obtuvieron del conteo manual de los libros de registro de los servicios de neonatología del hospital Roosevelt ya que al momento de hacer el cálculo de la muestra no se contaba con estadísticas recientes.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

En donde:

N = Total de la población 82

Z_{α} = 1.96 al cuadrado (confiabilidad del 95%)

p = proporción esperada (5%=0.05)

q = 1-p (1-0.05 = 0.95)

d = precisión (5%)

Se sustituyeron los valores en la fórmula, utilizando un 95% de confiabilidad, probabilidad de que ocurra el evento de 0.95, valor de z^2 correspondiente de 1.96 según las tablas establecidas y una precisión del 5%. Con ello la muestra evaluada fue de 39 pacientes.

$$n = \frac{82 * (1.96)^2 * 0.05 * 0.95}{0.05^2 (82-1) + (1.96)^2 * 0.05 * 0.95}$$

$$n = 39$$

4.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.6.1 Criterios de Inclusión

- i. Paciente de 36 semanas o menos de edad gestacional con control en clínica de seguimiento especial de niño sano, hospital Roosevelt.
- ii. Paciente sano en el momento de la investigación.
- iii. Paciente con seguimiento ambulatorio de 42 o más días de edad.
- iv. Neonato que haya requerido o no alimentación parenteral, utilización de diuréticos de asa, esteroides y/o aminofilina.
- v. Neonato que haya cursado o no con sepsis neonatal.

4.6.2 Criterios de Exclusión

- i. Paciente con alguna anomalía mayor, incluyendo trastornos del metabolismo óseo.
- ii. Paciente con diagnóstico previo o actual de colestasis hepática independientemente de la causa.
- iii. Paciente con hepatitis.
- iv. Paciente con enfermedad renal.
- v. Paciente con alguna infección congénita que involucre el grupo TORCH.
- vi. Paciente de 42 o más días de vida posnatal que se encuentre hospitalizado por alguna causa en el departamento de neonatología del hospital Roosevelt.
- vii. Pacientes con más de dos estudio radiográfico independientemente del tipo.

4.7 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

4.7.1 PREMATUREZ

La OMS define un recién nacido prematuro como el que nace antes de las 37 semanas de gestación. (7). Ésta se calcula indirectamente a través de escalas (Ballard o Capurro) que evalúan parámetros físicos y neurológicos del recién nacido y se asignan de forma subjetiva a través de la observación directa por el médico que atiende el parto. Para fines de esta investigación se tomará la edad gestacional que aparece en la hoja de egreso del expediente del paciente evaluado.

4.7.2 MUY BAJO PESO AL NACER

Según la OMS es el niño que nace con un peso menor de 1,500 gramos y mayor a 1000 gramos. Se determina a través de la medición del primer peso del feto o recién nacido, medido después de la reanimación básica del recién nacido, incluyendo el aspirado gástrico, durante la primera hora de vida antes de que se produzca una pérdida de peso posnatal significativa. (3) Se tomará el peso en gramos, escrito en la hoja de egreso del expediente del paciente evaluado.

4.7.3 FOSFATASA ALCALINA SERICA

Glicoproteína tetramérica que funciona como una enzima que libera fósforo inorgánico a partir de ésteres fosfóricos, necesario para la mineralización ósea. Se encuentra en la superficie de los osteoblastos y es un buen indicador del recambio óseo. (2). Para fines de investigación se tomará como positiva aquella que sea mayor de 700 UI/L y se obtendrá del informe escrito obtenido del laboratorio.

4.7.4 ABASORCIOMETRIA DUAL CON ENERGÍA DE RAYOS X (DEXA):

Es la técnica más usada para medir la densidad mineral ósea, se considera el patrón de oro entre los métodos no invasivos para el diagnóstico de osteoporosis y osteopenia.

Utiliza una fuente de rayos X doble para evaluar la densidad mineral ósea; utiliza dosis bajas de rayos X y toma una radiografía a nivel de la parte baja de la espina dorsal y de la cadera. En el presente estudio se tomará la muestra en la columna lumbar (postero-anterior) de L₁ a L₄, se excluirán del análisis aquellas vértebras que estén afectadas por cambios estructurales locales o artefactos (9) (10)

Los resultados se ofrecen utilizando el índice T y el índice Z. La clasificación de la OMS (índice T) se basa en el número de desviaciones estándar en que la densidad mineral ósea, en cadera, columna lumbar o antebrazo, varían con respecto a la medida correspondiente a la población de referencia. Un puntaje de más de -1 se considera normal, entre -1 y -2.5 se considera osteopenia y mayor de -2.5 se define como osteoporosis.

La radiación se puede medir según la dosis absorbida y la dosis efectiva, esta última relaciona la radiación al daño biológico asociado. Su unidad vigente es el Sievert; sin embargo, en radiología es más utilizado el milisievert (mSv). Los distintos tejidos y órganos tienen una sensibilidad distinta a la radiación, el riesgo relacionado con la radiación en las diferentes partes del cuerpo, proveniente de un procedimiento de rayos X varía. El término dosis efectiva se refiere a la dosis promedio en todo el cuerpo.

La dosis efectiva toma en cuenta la sensibilidad relativa de los diversos tejidos expuestos. Aún más, permite cuantificar el riesgo y compararlo con fuentes más comunes de exposición que van desde la radiación de fondo natural hasta los procedimientos radiográficos con fines médicos. Según el Colegio Americano de Radiología y el Comité Científico de Naciones Unidas Sobre los Efectos de la Radiación Atómica –UNSCEAR- en la densitometría ósea central la dosis efectiva es de 0.001 mSv, que equivale a un riesgo insignificante en cuanto a la probabilidad de efectos adversos como la aparición de cáncer en personas expuestas y se compara a la exposición de 3 horas a la radiación del medio natural. (19)

4.7.5 Tabla No.3 Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Prematuro	Recién nacido con edad gestacional menor de 37 semanas	Recién nacido con edad gestacional menor de 37 semanas	Cuantitativa	De Razón	Semanas de gestación por Capurro
Recién Nacido de Muy Bajo peso al nacer	Recién nacido con peso al nacimiento entre 1000 y 1500 gramos	Recién nacido con peso al nacimiento entre 1000 y 1500 gramos	Cuantitativa	De Razón	Gramos
Fosfatasa Alcalina	Enzima que se encuentra presente en la membrana plasmática de los osteoblastos.	Enzima con valor igual o mayor a 700 unidades por litro	Cuantitativa	De Razón	Unidades por Litro
Osteopenia	Desmineralización ósea desarrollada en las primeras 6-12 semanas de edad posnatal.	Absorciometría dual de Rayos X entre -1 y -2.5 desviaciones estándar	Cuantitativa	Nominal	Desviación Estándar mayor o igual a 2.5

4.8 PROCEDIMIENTOS:

4.8.1 Elaboración del protocolo de investigación

4.8.2 Aprobación del protocolo de investigación

4.8.3 Inicio de recolección de datos, la cual se realizó en dos etapas: la primera de ellas se realizó en los meses de enero a abril de 2014 y la segunda de enero a julio de 2015. Para ello se evaluó las papeletas de pacientes que asistieron a la clínica de seguimiento especial de niño sano del hospital Roosevelt a su cita regular. Luego de determinar que cumplían con las características requeridas para la presente investigación se entrevistó al tutor legal del paciente para explicar los propósitos del estudio, así como la solicitud de autorización escrita a través de la firma del consentimiento informado (Ver Anexo 2).

Dada la autorización escrita, se tomó la muestra sanguínea de 2cc a través de punción venosa en miembros superiores, con una aguja número 20, se depositó en un tubo vacutainer rojo, sin aditivos; se transportó inmediatamente al laboratorio para su proceso; todas las muestras se procesaron el mismo día. Se dio orden debidamente sellada por la investigadora para realizar la densitometría ósea en un centro diagnóstico específico y se evaluó el informe correspondiente. Los estudios se realizaron en la misma semana que se tomó la muestra de sangre, para esto se dio seguimiento vía telefónica al paciente para asegurar la realización del mismo.

4.9 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó a través de una boleta diseñada especialmente para esta investigación (Ver Anexo 1), en donde se solicitan datos generales como el nombre del paciente, registro clínico, edad, nombre del tutor. Además se buscó en el expediente, los datos de peso al nacer y la edad gestacional al nacimiento. Se incluyó información sobre la existencia o no de factores de riesgo asociado.

Se documentó la fecha y resultado de fosfatasa alcalina y densitometría ósea de cada paciente.

4.10 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Patrón Estándar de diagnóstico: Densitometría ósea.

Método diagnóstico a evaluar: Fosfatasa alcalina

La lectura del resultado de la prueba se realizó desconociendo el resultado de la densitometría ósea para evitar el sesgo.

Tabla No.4 Tabla de contingencia

	Prueba Positiva	Prueba Negativa	Total
Prematuros con osteopenia	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Negativos (FN)	Total de enfermos (TE)
Prematuros sin osteopenia	Falsos Positivos (FP)	Verdaderos Negativos (VN)	Total de no enfermos (TNE)
Total	Total Positivos (TP)	Total Negativos (TN)	Total (T)

Tabla No.4.1 Tabla de contingencia

	Prueba Positiva	Prueba Negativa	Total
Prematuros con osteopenia	Pacientes con densitometría ósea positiva y fosfatasa alcalina positiva	Pacientes con densitometría ósea positiva y fosfatasa alcalina negativa	Total de prematuros con densitometría ósea positiva
Prematuros sin osteopenia	Pacientes con densitometría ósea negativa y fosfatasa alcalina positiva	Pacientes con densitometría ósea negativa y fosfatasa alcalina negativa	Total de prematuros con densitometría ósea negativa
Total	Total de pacientes con fosfatasa alcalina positiva	Total de pacientes con fosfatasa alcalina negativa	Total de pacientes

4.10.1 Cálculo de la Sensibilidad:

La sensibilidad es el porcentaje de resultados positivos en pacientes con una determinada enfermedad. Mide el porcentaje de individuos enfermos correctamente diagnosticados. (11) (12)

$$\text{Sensibilidad (\%)} = \frac{VP \times 100}{TE}$$

En donde:

VP = Total verdaderos positivos, es decir, los pacientes con densitometría ósea positiva y fosfatasa alcalina positiva

TE = Total de enfermos, es decir, el total de pacientes con densitometría ósea positiva.

4.10.2 Cálculo de la Especificidad:

La especificidad es el porcentaje de resultados negativos en pacientes que no tienen la enfermedad. Valora la capacidad de una prueba para detectar correctamente individuos sanos. (11) (12)

$$\text{Especificidad (\%)} = \frac{VN \times 100}{TNE}$$

En donde:

VN = Total verdaderos negativos, es decir, los pacientes con densitometría ósea negativa y fosfatasa alcalina negativa.

TE = Total de no enfermos, es decir, el total de pacientes con densitometría ósea negativa.

4.10.3 Cálculo del Valor Predictivo Positivo (%):

Es la probabilidad de que una prueba positiva corresponda a un verdadero enfermo o el porcentaje de pacientes enfermos con resultados positivos con respecto al total de resultados positivos. (11) (12)

$$VVP (\%) = \frac{VP \times 100}{TP}$$

En donde:

VP = Total verdaderos positivos, es decir, los pacientes con densitometría ósea positiva y fosfatasa alcalina positiva

TP = Total de positivos, es decir el total de pacientes con fosfatasa alcalina positiva.

4.10.4 Cálculo del Valor Predictivo Negativo (%)

Es la probabilidad de que una prueba negativa diagnostique correctamente a un individuo sano o el porcentaje de individuos sanos con resultados negativos en relación al total de resultados negativos. (11) (12)

$$VVN (\%) = \frac{VN \times 100}{TN}$$

En donde:

VN = Total verdaderos negativos, es decir, los pacientes con densitometría ósea negativa y fosfatasa alcalina negativa

TN = Total de negativos, es decir el total de pacientes con fosfatasa alcalina negativa.

4.10.5 Razones de verosimilitud: cociente de probabilidad positivo (CP+)

Valores mayores de CP+ indican mejor capacidad para diagnosticar presencia de enfermedad.

$$CP + = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

4.10.6 Razones de verosimilitud: cociente de probabilidad negativo (CP-)

Valores de CP- menores indican una mejor capacidad diagnóstica de la prueba (mejor capacidad para diagnosticar la ausencia de enfermedad)

$$CP - = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

4.10.7 Índice de Concordancia de Cohen (índice Kappa)

Es una medida estadística que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para elementos cualitativos. Mide el grado de acuerdo entre varios métodos o evaluadores que clasifican al paciente (o el resultado de una observación) según una serie de posibilidades (categorías) mutuamente excluyentes. Se determina mediante la siguiente tabla y fórmulas:

Tabla No. 5 Tabla de Concordancia de Cohen

	Observación A		Total
Observación B	Positivo	Negativo	
Positivo	a	b	r
Negativo	c	d	s
Total	t	u	N

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

$$Po = (a + d) / N$$

$$Pe = \frac{rt + su}{N^2}$$

Donde Po es la proporción de acuerdos observados; Pe es la proporción de acuerdos esperados; N es el número total de individuos observados.

V. RESULTADOS

Tabla No. 6 Resultado de densitometría ósea y fosfatasa alcalina por sexo

Sexo	Fosfatasa Alcalina		Total	Densitometría Ósea		Total
	Positiva	Negativa		Positiva	Negativa	
FEMENINO	3	24	27	0	27	27
MASCULINO	1	11	12	1	11	12
TOTAL	4	35	39	1	38	39

Fuente: Base de datos.

Del cuadro número 3 deducimos que el 69% de pacientes evaluados correspondieron al sexo femenino y el 31% al sexo masculino. De las mujeres el 11% presentaron fosfatasa alcalina positiva con valores que no sobrepasaron los 750 UI/L, sin embargo ninguna de ellas presentó enfermedad ósea metabólica ya que todas tuvieron densitometría ósea negativa.

De los hombres evaluados el 9% presentaron fosfatasa alcalina positiva y fueron diagnosticados con enfermedad ósea metabólica ya que tuvieron densitometría ósea positiva.

Tabla No. 7 Factores de riesgo, asociados a osteopenia del prematuro según sexo en pacientes evaluados.

Sexo	Factores de Riesgo Asociado			Sin factores de riesgo
	APT > 2 s	Uso esteroides	Uso Diuréticos	
Femenino	14	1	4	13
Masculino	8	1	4	4
Total	22	2	8	17

Fuente: Base de datos

De los pacientes evaluados el 44% no presentó ningún factor de riesgo, mientras que el restante 66% presentó al menos un factor de riesgo, siendo el más frecuente la administración prolongada de alimentación parenteral que está presente en el 100% de los pacientes con factores de riesgo, seguidos de la utilización de diuréticos con un 36% y por último la utilización de esteroides con un 9%

Tabla No. 8 Tabla de contingencia 2

	Prueba Positiva	Prueba Negativa	Total
Prematuros con osteopenia	1(VP)	0 (FN)	1 (TE)
Prematuros sin osteopenia	3 (FP)	35 (VN)	38 (TNE)
Total	4 (TP)	35 (TN)	39 (T)

Fuente: Base de datos

La sensibilidad corresponde al porcentaje de resultados positivos en pacientes con una determinada enfermedad y mide el porcentaje de individuos enfermos correctamente diagnosticados. La sensibilidad de la fosfatasa alcalina para diagnosticar osteopenia del prematuro es del 100%.

La especificidad es el porcentaje de resultados negativos en pacientes que no tienen la enfermedad y valora la capacidad de una prueba para detectar correctamente individuos sanos. La fosfatasa alcalina como método diagnóstico de enfermedad ósea metabólica del prematuro tiene una especificidad del 90%

El valor predictivo positivo es la probabilidad de que una prueba positiva corresponda a un verdadero enfermo. Según los datos obtenidos en el presente trabajo el valor predictivo positivo de la fosfatasa alcalina en la enfermedad ósea metabólica del prematuro es del 25%

Se habla de un adecuado valor predictivo negativo de una prueba diagnóstica, cuando esta tiene la capacidad de que al ser negativa diagnostique correctamente a un individuo sano. En el caso de fosfatasa alcalina como diagnóstico de osteopenia del prematuro según los datos obtenidos es del 100%.

En cuanto a las razones de verosimilitud la fosfatasa alcalina tiene un cociente de probabilidad positiva de 10, lo que significa una gran capacidad para diagnosticar la presencia de la enfermedad. Mientras que, el cociente de probabilidad negativo es de 0 lo que nos indica una adecuada capacidad de la prueba para diagnosticar la ausencia de la enfermedad.

La proporción de acuerdos observados de 0.92 y la proporción de acuerdos esperados es del 0.88 lo que da un índice Kappa de 0.33.

VI. DISCUSION Y ANALISIS

De los pacientes evaluados el 69% son del sexo femenino, lo que puede corresponder a la mayor tasa de supervivencia relacionada con este frente a los pacientes de sexo masculino.

Del total de pacientes con fosfatasa alcalina positiva únicamente el 25% presentó enfermedad ósea metabólica del prematuro al tener densitometría ósea positiva y de estos el 100% presentó los tres factores de riesgo evaluados, lo que nos indica que a mayor número de factores de riesgo mayor probabilidad de padecer la enfermedad. Aunque los factores de riesgo son múltiples, en el presente estudio se hizo énfasis en tres de ellos, siendo según la literatura consultada los más frecuentes. El factor de riesgo predominante fue la administración de alimentación prolongada por un tiempo de 2 ó más semanas, seguido de la administración de diuréticos y en tercer lugar el uso de esteroides.

Según los datos obtenidos analizados a través de la tabla de contingencia se pudo establecer que la medición de fosfatasa alcalina a partir de la sexta semana de vida en pacientes nacidos con muy bajo peso al nacer presenta una sensibilidad del 100%, lo que indica que tiene el 100% de confiabilidad para diagnosticar individuos con osteopenia del prematuro.

Presenta una especificidad del 90%, lo que indica que de 10 pacientes con fosfatasa alcalina negativa, 9 de ellos estarán sanos y uno de ellos tiene la probabilidad de tener la enfermedad.

El valor predictivo positivo es del 25% lo que indica que de 100 pacientes con fosfatasa alcalina positiva, 25 de ellos pueden tener enfermedad ósea metabólica del prematuro con densitometría ósea positiva, mientras que el valor predictivo negativo es del 100% lo que indica que un valor de fosfatasa alcalina por debajo de 700UI/L corresponde a un paciente sin enfermedad ósea del prematuro en un 100% de los casos.

La fosfatasa alcalina tiene un cociente de probabilidad positiva de 10 que significa que la prueba es muy útil para diagnosticar la presencia osteopenia en prematuros. Así mismo, el cociente de probabilidad negativo es de 0 lo que demuestra que la fosfatasa alcalina tiene una adecuada capacidad para diagnosticar prematuros libres de osteopenia.

La proporción de acuerdos observados es de 0.92 y la proporción de acuerdos esperados es del 88%. Es decir que ambas pruebas coinciden en un 92% en el diagnóstico de osteopenia en el prematuro. El grado de acuerdo una vez corregido el debido al azar es mucho menor que lo que indicaba el 92% anterior, siendo este del 33% (índice Kappa de 0.33) lo que indica una concordancia débil entre ambas pruebas.

La prevalencia de la enfermedad ósea metabólica del prematuro es del 2.5% en pacientes prematuros de 6 semanas o más, nacidos con bajo peso al nacer; sin embargo, el dato puede ser más elevado ya que se excluyeron pacientes con otras enfermedades y principalmente pacientes con más de 2 estudios radiográficos no importando el tipo. De esta forma, se excluyó un número importante de pacientes, la mayoría de ellos tenía al menos 3 radiografías en su expediente radiológico.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La sensibilidad de la fosfatasa alcalina como método diagnóstico de osteopenia del prematuro en pacientes con muy bajo peso al nacer, de 6 semanas o más de edad posnatal que se encuentran en seguimiento especial en el hospital Roosevelt, es del 100%.
- 6.1.2 La especificidad de la fosfatasa alcalina como método diagnóstico de osteopenia del prematuro en pacientes con muy bajo peso al nacer, de 6 semanas o más de edad posnatal que se encuentran en seguimiento especial en el hospital Roosevelt, es del 90%
- 6.1.3 El valor predictivo positivo de la fosfatasa alcalina como método diagnóstico de osteopenia del prematuro en pacientes con muy bajo peso al nacer, de 6 semanas o más de edad posnatal que se encuentran en seguimiento especial en el hospital Roosevelt, es del 25%
- 6.1.4 El valor predictivo negativo de la fosfatasa alcalina como método diagnóstico de osteopenia del prematuro en pacientes con muy bajo peso al nacer, de 6 semanas o más de edad posnatal que se encuentran en seguimiento especial en el hospital Roosevelt, es del 100%
- 6.1.5 El factor de riesgo que con mayor frecuencia se presentó en los pacientes nacidos con muy bajo peso, de 6 semanas o más de edad posnatal que se encuentran en seguimiento especial en el hospital Roosevelt, es la administración prolongada de alimentación parenteral.
- 6.1.6 La prevalencia de enfermedad ósea metabólica del prematuro en pacientes nacidos con muy bajo peso, de 6 semanas o más de edad posnatal que se encuentran en seguimiento especial en el hospital Roosevelt, es del 2.5%
- 6.1.7 La mayoría de pacientes prematuros de muy bajo peso, de 6 semanas o más de edad posnatal, que se encuentran en seguimiento especial en el hospital Roosevelt, cuentan con más de dos estudios radiológicos independientemente del tipo de estudio.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1** Se debe incluir en los protocolos de seguimiento de los prematuros de muy bajo peso al nacer, la medición de fosfatasa alcalina a partir de la sexta semana de edad posnatal, ya que constituye un método sensible y específico para detectar enfermedad ósea metabólica del prematuro, además de ser un método accesible económicamente y mejor aceptado por los padres de familia.
- 6.2.2** A pesar de que la prevalencia de la enfermedad es relativamente baja (2.5% según la presente investigación), es necesario establecer los protocolos adecuados de alimentación tanto parenteral como enteral en los prematuros de muy bajo peso al nacer, que provean la cantidad adecuada de fósforo y calcio, no solo durante la estancia hospitalaria sino después del alta.
- 6.2.3** La lactancia materna sigue siendo la mejor opción para la alimentación de prematuros de bajo peso al nacer en países en vías de desarrollo como Guatemala, en donde la adquisición de sucedáneos de leche materna apropiados para prematuros por poseer la cantidad adecuado de calorías y micronutrientes, se ve obstaculizada por el alto costo económico de los mismos.
- 6.2.4** Es necesario tener un control estricto del uso de estudios radiológicos en los prematuros de muy bajo peso al nacer, para no exponerlos a radiación innecesaria.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera Castellanos, Mario. Fórmula para cálculo de muestra de poblaciones finitas. Guatemala, 2011. Documento disponible en: <http://investigacionpediahr.wordpress.com>
2. Franco, Leonardo; Ortiz, Mario. Marcadores biológicos del metabolismo óseo. Revista de Estomatología Volumen 18(1) Colombia 2010: 30-34. Disponible en: <http://odontologia.univalle.edu.co/estomatologia/revista.htm>.
3. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2005. Suiza, 2005. Página 71. Disponible en: www.who.int/healthinfo/statistics/whostat2005es2.pdf
4. Wiener Laboratorios. Fosfatasas alcalinas. Argentina 2002. Disponible en: http://www.wiener-lab.com.ar/wiener/catalogo/archivos/6291_fosfatasas_alcalina_optimizada_sp.pdf
5. Diagnostic Chemicals Limited. Fosfatasa alcalina. México 2003. Disponible en: http://www.dclmexico.com/ingles/fofalcalina_sl.pdf
6. Sociedad Uruguaya de Pediatría. Osteopenia del Prematuro. Uruguay, 2006. Volumen 77 número 3. Páginas 290-292. Disponible en: http://www.sup.org.uy/Archivos/adp77-3/pdf/adp77-3_14.pdf
7. Organización Mundial de la Salud. 15 millones de bebés nacen demasiado pronto. Estados Unidos, 2012. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/preterm_20120502/es/index.html
8. The National Academy of Clinical Biochemistry. Guías de laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. Estados Unidos 2005. Volumen 39 número 3. Página 364-366. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572005000300012
9. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Oseas. Informe especial sobre la posición oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica. España, 2006. Volumen 15 número 3. Páginas 49-51. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/reemo-70/informe-especial-posicion-oficial-sociedad-internacional-densitometria-13089010-osteomail-2006#4e94d16c79ec4543cbc2113d0a4bae84>
10. Yunes Zárraga, José Luis; Herrera Pen, Mariana; Ávila Reyes, Ricardo. Composición corporal en el recién nacido. México, 2011. Volumen 13 número 3. Página 117. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/conapeme/pm-2011/pm113f.pdf
11. Pita Fernández, S.; Pértegas Díaz, S. Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad. España, 2010. Páginas 120-124. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp

12. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Evaluación de pruebas diagnósticas. España, 2010. Páginas 1-6. Disponible en: <http://www.seqc.es/>
13. García Merino, A; Ramos Aparicio. A; Crespo Hernández, M. Enfermedad metabólica ósea de la prematuridad. España, 1992. Páginas 227-240. Disponible en: http://www.sccalp.org/documents/0000/1281/BolPediatr1992_33_227-240.pdf.
14. Valdéz Armenteros. Reina. Nutrición del recién nacido. Cuba, 2012. Capítulo 20. Disponible en: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library>
15. Archivos de Pediatría del Uruguay. Osteopenia del prematuro. Uruguay, 2006. Volumen 77, número 3. Páginas 290-292. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-05842006000300014
16. Ministerio de Salud de Chile. Guías Nacionales de Neonatología. Enfermedad oseo-metabolica del prematuro. Chile, 2005. Disponible en: <http://www.prematuros.cl/guiasneo/index.htm>
17. Alac, Eduardo; Paisani, José; Ottino, Cristina; Marzur, Ricardo. Trastornos metabólicos del recién nacido. Argentina, 2003. Páginas 4-12. Disponible en: <http://www.clinicapediatria.fcm.unc.edu.ar>
18. García, Jaime. Osteopenia del prematuro. Chile, 2009. Disponible en: <http://www.neopuertomontt.com/ReunionesClinicas/OsteopeniaPrematuro.pdf>
19. Secretaria de Salud de México, 2010. Alimentación enteral del recién nacido prematuro, menor o igual a las 32 semanas de edad gestacional. Disponible en : www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
20. Pallás Alonso, Carmen Rosa. Seguimiento del prematuro <1,500 g al nacer. España 2012. Disponible en: <http://www.avpap.org/documentos/gipuzkoa2006/seguimiento1500g.htm>

VIII. ANEXOS

Universidad de San Carlos de Guatemala

Escuela de Posgrado Pediatría

Hospital Roosevelt

Estudio: "Análisis de la medición de fosfatasa alcalina vrs. Densitometría ósea como método diagnóstico de enfermedad ósea metabólica del prematuro con peso al nacer entre 1000 y 1500 gramos"

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de Boleta: _____

Nombre: _____ Fecha de Nacimiento: _____
Edad: _____

Tutor legal: _____ Dirección: _____ Teléfono: _____

Datos del Nacimiento:

Lugar de Nacimiento	
Edad Gestacional (semanas)	
Peso al nacer (gramos)	
Talla	

Factores de Riesgo asociados a Osteopenia del Prematuro

	SI	NO
Uso de Metilxantinas		
Uso de Furosemida		
Uso de Corticosteroides		
Acidosis Tubular Aguda		
Uso de APT Prolongada		
Uso de Fototerapia		

Tipo de Alimentación

	SI	NO
Lactancia Materna Exclusiva		
Alimentación Mixta con Fórmula y Lactancia Materna		
Alimentación exclusiva con Formula		

Nivel De Fosfatasa Alcalina

Fecha:	
Valor (U/L):	
Positivo:	
Negativo:	

Densitometría ósea:

Fecha:	
Positivo:	
Negativo:	

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA EN PREMATUROS CON PESO AL NACER ENTRE 1000 Y 1500 GRAMOS para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.