



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ÓSEA  
METABÓLICA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE  
MENOS DE 1500 GRAMOS CON BRONCODISPLASIA  
PULMONAR. HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2011-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

PRESENTADO POR

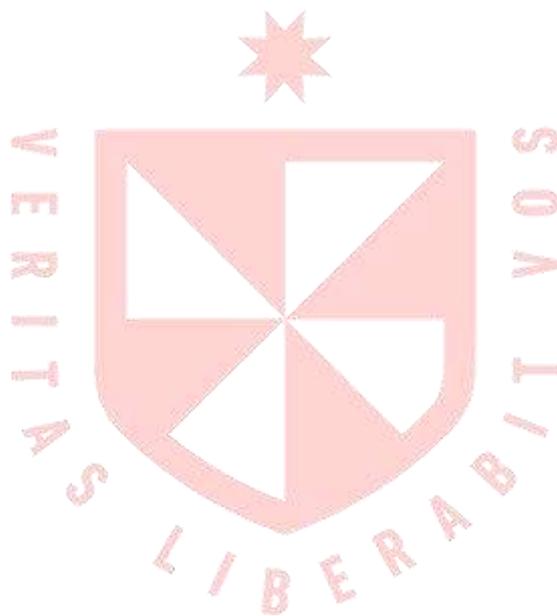
**ARLENE BRISSETT SANDOVAL SAENZ**

ASESOR

**MOISES ROSAS FEBRES**

LIMA - PERÚ

2023



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**  
**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ÓSEA  
METABÓLICA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MENOS  
DE 1500 GRAMOS CON BRONCODISPLASIA PULMONAR.  
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2011-2021**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**TÍTULO EN SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR**

**ARLENE BRISSETT SANDOVAL SAENZ**

**ASESOR**

**DR MOISES ROSAS FEBRES**

**LIMA, PERÚ**

**2023**

## Resumen

El **objetivo** de este estudio es Determinar los factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora, 2011-2021. La **metodología** a aplicar será para un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo. La población de estudio estará conformada por 360 recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar atendidos en el Hospital María Auxiliadora, entre enero 2011 a diciembre 2021, y mediante la aplicación de la fórmula de casos y controles se halla un tamaño muestral de 116 recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar, divididos en dos grupos, grupo caso conformado por 58 recién nacidos con enfermedad ósea metabólica y el grupo control conformado por 58 recién nacidos sin enfermedad ósea metabólica. Para el análisis estadístico se hará uso del software SPSS versión 25, aplicando la prueba estadística Chi-Cuadrado, y calculando el OR (Odds Ratio), con significancia de 5%.

## Abstract

The **objective** of this study is to determine the risk factors for metabolic bone disease in premature newborns weighing less than 1500 grams with pulmonary bronchodysplasia at the María Auxiliadora Hospital, 2011-2021. The **methodology** to be applied will be for an observational, analytical, cross-sectional and retrospective study. The study population will be made up of 360 premature newborns weighing less than 1500 grams with pulmonary bronchodysplasia treated at the María Auxiliadora Hospital, between January 2011 to December 2021, and by applying the case-control formula a sample size of 116 premature newborns weighing less than 1500 grams with pulmonary bronchodysplasia, divided into two groups, the case group made up of 58 newborns with metabolic bone disease and the control group made up of 58 newborns without metabolic bone disease. For the statistical analysis, SPSS version 25 software will be used, applying the Chi-Square statistical test, and calculating the OR (Odds Ratio), with a significance of 5%.

## Reporte de similitud

Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

**FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD  
ÓSEA METABÓLICA EN RECIÉN NACIDO  
S PREMATUROS DE MENOS DE 1500 GR  
AMO**

AUTOR

**ARLENE BRISSETT SANDOVAL SAENZ**

RECuento de palabras

**8015 Words**

RECuento de caracteres

**44895 Characters**

RECuento de páginas

**39 Pages**

Tamaño del archivo

**283.5KB**

FECHA DE ENTREGA

**Aug 23, 2023 8:48 AM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Aug 23, 2023 8:49 AM GMT-5**

### ● 17% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 17% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 5% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

### ● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

## ÍNDICE

	Págs.
Portada.....	i
Resumen.....	ii
Abstract.....	iii
Reporte de similitud.....	iv
ÍNDICE .....	v
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	1
1.1. Descripción de la situación problemática .....	1
1.2. Formulación del problema .....	3
1.3. Objetivos .....	3
1.3.1 Objetivo general.....	3
1.3.2 Objetivos específicos.....	3
1.4. Justificación.....	4
1.4.1 Importancia.....	4
1.4.2 Viabilidad y factibilidad .....	5
1.5. Limitaciones .....	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	7
2.1. Antecedentes .....	7
2.2. Bases teóricas.....	11
2.3. Definición de términos básicos.....	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	22
3.1. Formulación.....	22
3.2. Variables y su definición operacional .....	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA .....	27
4.1. Diseño metodológico .....	27
4.2. Diseño muestral.....	27
4.3. Técnicas y recolección de datos.....	30
4.4. Procesamiento y análisis de datos .....	31
4.5 Aspectos éticos .....	32
CRONOGRAMA.....	33
PRESUPESTO.....	34

FUENTES DE INFORMACIÓN .....	35
ANEXOS .....	40
1. Matriz de consistencia .....	40
2. Instrumentos de recolección de datos .....	41

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1. Descripción de la situación problemática**

La enfermedad ósea metabólica (EOM) está catalogada como una de las causas más importantes de morbilidad en neonatos prematuros y de bajo peso con patologías crónicas (1,2), pues al nacer antes de las 37 semanas y en condiciones poco óptimas la absorción de calcio y fósforo que acontece durante el tercer trimestre es menor así como las reservas minerales (3). Así mismo, es necesario precisar que las patologías crónicas, como broncodisplasia pulmonar contribuyen con la reducción de la densidad mineral ósea, ya que suponen elevados requerimientos energéticos y el empleo de diuréticos y glucocorticoides. Estos últimos responsables de la alteración metabólica del calcio e incremento del mineral en la sangre (hipercalcemia) (4,5); por ello, la detección tardía de EOM en este grupo poblacional es sinónimo de deformidades estructurales, osteopenia, raquitismo y fracturas espontáneas (1,3).

En el mundo la incidencia de EOM es difícil de cuantificar, debido a disimilitudes terminológicas y diagnósticas (5); sin embargo, la evidencia científica ha establecido un aproximado de 23 y 55% para los lactantes con peso muy bajo (<1500 y >1000 gr) y extremadamente bajo (<1000 gr), de 40 y 16% para prematuros amamantados y alimentados con fórmula, y de 31 a 58% para neonatos con broncodisplasia pulmonar. De todos ellos, alrededor del 50% puede manifestar osteopenia, lo que aumentaría la fragilidad de los huesos y el riesgo de fractura (1,6).

América Latina no es indiferente a esta realidad y un ejemplo claro de ello es el estudio realizado por Huacón y Chango en el Hospital Docente Calderón y Hospital Roberto Gilbert Elizalde de Ecuador, quienes informaron en un periodo de 8 meses una incidencia de 47.85 y 52.15% para EOM en neonatos del sexo femenino y masculino con menos de 1500 gramos y 32 semanas de edad gestacional. Además, posicionaron a la broncodisplasia pulmonar severa como una condición de alta

vulnerabilidad, en particular por la administración de diuréticos y restricción de líquidos (7).

En Perú, lamentablemente no existe un registro epidemiológico de la EOM en prematuros con menos de 1500 gramos y broncodisplasia pulmonar; sin embargo, los especialistas en neonatología del Hospital María Auxiliadora refieren atender alrededor de 7 neonatos prematuros con menos de 1500 gramos al mes, entre los cuales 3 son diagnosticados con broncodisplasia pulmonar y de ellos 2 manifiestan EOM. Si bien la cantidad de casos no es elevada, su contribución con la carga de la enfermedad es significativa en términos sanitarios y monetarios.

En ese marco, la determinación de los factores de riesgo se torna crucial, pues su conocimiento y correcta interpretación son indispensables para el manejo óptimo del proceso salud-enfermedad; por ello, la comunidad científica internacional en el afán de reducir el número de casos de EOM y sus respectivas repercusiones en un grupo poblacional lo suficientemente afectado, ha propuesto los siguientes factores: sexo masculino, restricción del crecimiento intrauterino, peso al nacimiento extremadamente bajo, volumen de alimentación <80 ml/kg/día al final de la cuarta semana de vida, colestasis, enterocolitis necrotizante quirúrgica, sepsis tardía y aplicación prolongada de diuréticos (8,9). Sin embargo, estos factores se modifican en base a la distribución geográfica, tasa de fecundidad y políticas de salud de cada territorio; por tanto, es imprescindible ejecutar una investigación que permita establecer con certeza los factores de riesgo de EOM en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar, especialmente en el territorio nacional que carece de pesquisas estructuradas bajo el mismo enfoque temático.

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora, 2011-2021?

## **1.3. Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar los factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora, 2011-2021.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Identificar si el sexo masculino es un factor epidemiológico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Hallar si la edad gestacional <30 semanas es un factor epidemiológico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Establecer si la restricción del crecimiento fetal es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Conocer si el volumen de alimentación <80ml/kg/d es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.

- Identificar si la sepsis de inicio tardío es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Determinar si la infección por citomegalovirus es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Hallar si la aplicación de diurético prolongada es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Conocer si la nutrición parenteral es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Establecer si el uso de corticoides es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.

#### **1.4. Justificación**

##### **1.4.1 Importancia**

La importancia radica en el conocimiento de factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en prematuros con broncodisplasia pulmonar, acción que permitirá establecer posibles estrategias clínicas y de manejo que generen que el especialista pueda identificar oportunamente dichos factores en favor del individuo, dándole la oportunidad de tener un adecuado desarrollo motor y psicológico durante toda su infancia y posteriormente adultez.

Se estima que el 1% de todos los recién nacidos a nivel mundial ameritan el empleo de técnicas o maniobras al momento del nacimiento, en ese sentido, el nacimiento de un producto prematuro trae consigo complicaciones que exponen al organismo inmaduro de los neonatos a enfermedades de etiología variada.

Lo antes mencionado significa, para los organismos nacionales encargados de garantizar la atención médica de todos los ciudadanos, un reto importante en la elaboración de estrategias que permitan la intervención sanitaria desde el momento del reconocimiento de factores de riesgo, hasta el diagnóstico y manejo, con el objetivo de aminorar las tasas de incidencia y morbilidad de EMO, considerando que esta patología afecta al individuo por el resto de su vida.

Por otro lado, el diseño e instrumento empleados para la realización del presente estudio lo facultan de cualidades para su uso como referente en la gestación de futuros proyectos, con especial enfoque, en el territorio nacional y local.

#### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

El estudio es viable de realizar pues se prevé contar con los permisos de las entidades hospitalaria y universitaria para desarrollar y ejecutar el estudio, lo cual será de utilidad para tener acceso a las fuentes de información de donde se extraerán los datos a analizar.

Así mismo, la factibilidad del estudio se basa en los recursos con los que la investigadora cuenta para el desarrollo completo de la investigación, es decir, materiales (bienes y servicios), humanos (asesores de investigación, estadístico e investigadora principal), financiero (autofinanciado) y de tiempo (disposición de tiempo para la realización del estudio y recolección de datos)

#### **1.5. Limitaciones**

Pueden presentarse errores al llenar las fichas de recolección, por tanto, previo al ingreso a la base de datos se realizará un control de calidad de

la información. Finalmente, los resultados podrían no ser generalizables pues representarán la realidad de la institución de salud en estudio.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

Chen et al, en el 2021, publicaron una investigación que tuvo como objeto identificar los factores de riesgo para desarrollar enfermedad metabólica ósea (EMO) en bebés con broncodisplasia pulmonar (BPD). Fue un estudio retrospectivo, que incluyó a 156 bebés con broncodisplasia pulmonar (52 casos de EMO y 104 controles). Se obtuvo después del ajuste, que los factores de riesgo independientes para EMO en bebés con broncodisplasia son retraso de crecimiento fetal (OR 6,00); bajo peso al nacer extremo (OR 3,10); volumen de alimentación < 80 mL/kg/día al final de la cuarta semana después del nacimiento (OR 14,98); colestasis (OR 4,44), sepsis de inicio tardío (OR 3,95); aplicación prolongada de diuréticos (OR 5.45)(10).

Zhang et al., en el 2021, publicaron una investigación que tuvo como objeto determinar si la detección de fosfatasa alcalina y fosfato sérico es útil para determinar EMO. Fue un estudio retrospectivo, que incluyó a 142 prematuros con edad gestacional  $\leq 31$  semanas y peso al nacer < 1.000 g. Se obtuvo una prevalencia del 51,4% de casos de EMO, entre leve y grave. Variables que aumentaron el riesgo de EMO grave fueron sexo masculino ( $p = 0,011$ ), lactancia materna ( $p = 0,013$ ), y la sepsis ( $p = 0,028$ ). Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de EMO temprano fueron el sexo masculino (OR: 2,86;  $p = 0,036$ ], niveles iniciales de fosfatasa alcalina elevada (OR, 1,02;  $p < 0,001$ ) y lactancia materna (OR, 5,97;  $p = 0,049$ )(11).

Dursun et al., en 2021, publicaron su investigación con la finalidad de identificar los factores de riesgo para enfermedad ósea metabólica del prematuro, para ello plantearon una metodología transversal retrospectiva, donde analizaron los datos de 187 recién nacidos prematuros. Identificaron que la enfermedad ósea metabólica incrementa el riesgo de aparición con el aumento de infusión de nutrición parenteral (OR=1.05,  $p=0.03$ ), así como con la presencia de broncodisplasia

pulmonar (OR=4.91, p=0.001), mientras que el uso de esteroides posnatal fue considerado como un factor protector (OR=0.30, p=0.023) (12).

Ávila-Álvarez et al, en 2020, publicaron una investigación que tuvo como objeto identificar los factores de riesgo y resultados a corto plazo asociados a la enfermedad metabólica ósea (EMO). Fue un estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo, que incluyó a 218 recién nacidos  $\leq 32$  semanas de gestación con un peso al nacer de  $\leq 1500$  g (n=96 alto riesgo y n=122 bajo riesgo). Se obtuvo como único factor de riesgo independiente para EMO, el peso al nacer ([OR]/100 g, 0,811; p = 0,045). El peso al nacer (OR/100 g, 0,853; p = 0,039) y la transfusión de glóbulos rojos (OR, 2,661; p = 0,007) fueron independientes factores de riesgo para alto riesgo de detección de EMO(13).

Motokura et al., en el 2020, publicaron una investigación que tuvo como objeto establecer si la ingesta de fósforo por nutrición parenteral previene la EMO. Fue un estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó a 48 recién nacidos con extremado bajo peso al nacer (Bajo fósforo= 22 y alto fósforo=26). Se obtuvo que la ingesta parenteral media diaria de P y Ca en la primera semana fue significativamente mayor en el grupo de P alto (P  $\leq 0,001$ ). Los niveles séricos de fosfatasa alcalina (ALP) fueron significativamente más altos en el grupo de bajo P (p=0.014) en el primer mes. Los lactantes de ELBW en el grupo de bajo P recibieron alfacalcidol con mucha más frecuencia que los del grupo de alto P (p <0,001). Concluyendo que la ingesta alta de fósforo, conduce a una ingesta alta de Ca para mantener el calcio sérico apropiado y del fósforo, de esta forma previene la EMO en bebés con peso extremadamente bajo al nacer(14).

Tan et al, en el 2020, publicaron una investigación que tuvo como objeto identificar el marcador bioquímico temprano de EMO en bebés con peso extremadamente bajo al nacer. Fue un estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó a 95 prematuros con peso al nacer <1000 g (caso=35 y controles=60). Se obtuvo que la hipofosfatemia, en la 2,4 y 6 semana, era un factor de riesgo para EMO (p < 0,0001). También se encontró niveles

de fosfatasa alcalina más alta hasta los 2 meses de vida en el grupo de alto riesgo ( $p < 0,014$ )(15).

Chen et al, en el 2018, publicaron una investigación que tuvo como objeto analizar los factores de riesgo de la EMO. Fue un estudio observacional de cohortes retrospectivo, que incluyó a de 16 bebés diagnosticados con EMO y 32 controles. Se obtuvo mediante el análisis de regresión logística que la edad gestacional  $<30$  semanas ( $p=0.005$ ), la suplementación con vitamina D después de los 14 días de edad( $p=0.005$ ), y el logro de la nutrición enteral total más allá de los 28 días de edad eran factores de riesgo independientes para EMO ( $P=0.01$ ) (8).

Orth et al, en el 2018, publicaron una investigación que tuvo como objeto identificar si la exposición antes de las 2 semanas de vida vs. los expuestos después de las 2 semanas de vida a diuréticos en recién nacidos prematuros influye en la incidencia de la EMO. Se realizó una revisión retrospectiva de un solo centro, se incluyeron 147 prematuros, que recibieron diuréticos, 90 recibieron dosis consecutivas de furosemida o clorotiazida tempranamente y 57 los recibió tardíamente. Se obtuvo que niveles  $\geq 500$  UI/de fosfatasa alcalina contribuyeron con mayor frecuencia al diagnóstico de EMO en ambos grupos, por lo que el inicio del diurético no afectó en la incidencia de EMO. Sin embargo, los pacientes del grupo temprano experimentaron mayor reducción de percentiles de talla para la edad que el grupo tardío ( $p = 0,009$ ). La mediana de la disminución de los niveles de electrolitos séricos desde el inicio fue mayor en el grupo de inicio temprano (sodio y el calcio;  $p = 0,001$ ). La duración del requerimiento de oxígeno suplementario se redujo en el grupo tardío en comparación con el grupo temprano ( $p = 0,003$ ). La duración de la terapia con diuréticos fue mayor en el grupo temprano (17,5 días) en comparación con el grupo tardío (11 días;  $p < 0,001$ ). Concluyen que los recién nacidos prematuros expuestos a diuréticos tempranamente tienen mayor riesgo de presentar otras afecciones(16)

Gaio et al, en el 2017, publicaron una investigación que tuvo como objeto determinar la incidencia de EMO en bebés prematuros y en los que

padecen de displasia broncopulmonar. Se realizó una evaluación prospectiva, en el que se incluyó a 135 pacientes. Se obtuvo que los recién nacidos con broncodisplasia pulmonar (BPD), a los 21 días, tenían una fosfatemia más baja ( $p = 0,007$ ) y niveles más altos de fosfatasa alcalina ( $p = 0,005$ ). Los prematuros con BPD tuvieron un tiempo de transmisión ósea del metacarpo (mc-BTT) significativamente menor a las 36 semanas de edad gestacional ( $p < 0,001$ ) y mayor incidencia de EMO (60 % frente a 34 %;  $p = 0,012$ ) (6).

Ukarapong et al., en el 2017, publicaron una investigación que tuvo como objeto identificar los factores de riesgo de la EMO. Fue un estudio retrospectivo de casos y controles, que incluyó a 76 recién nacidos con edad de gestación menor a 30 semanas y peso al nacer  $< 1000$  U/L ( $n=40$  casos y  $n=36$  controles). Se obtuvo que menor peso al nacer (OR 0,99) mayor duración de la nutrición parenteral (OR 1,05), colestasis (OR 16,6;  $p < 0,01$ ), las convulsiones controladas médicamente (OR 5,2;  $p = 0,01$ ) y el uso prolongado de diuréticos (OR 2,6;  $p = 0,04$ ) se asociaba con EMO. Sin embargo, luego del ajuste solo la colestasis alcanzó el nivel significativo (OR 9,6, IC 95% 2,1-45,3,  $p < 0,01$ )(17).

Montaner A et al, en 2017, publicaron una investigación que tuvo como objeto determinar los factores de riesgo pre y postnatales relacionados con la enfermedad ósea metabólica (EMO). Fue un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó 139 recién nacidos prematuros con menos de 32 semanas y/o peso menor de 1.500gr. Se encontró que la nutrición parenteral prolongada, el retraso en la alimentación oral o el uso de determinados fármacos, son factores condicionantes para el desarrollo de la enfermedad ósea en estos pacientes ( $p = 0,000$ ). Según análisis multivariante, el único factor que se asoció de forma independiente al desarrollo de EMO severa fue el retraso del crecimiento intrauterino (OR 9,65; IC 95% 3,48-26,76;  $p < 0,001$ ). El punto de corte de fosfatasa alcalina para el diagnóstico de EMO fue de 796,5 IU/l con una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 92,4%(18).

Jensen et al, en el 2016, publicaron una investigación que tuvo como objeto determinar los factores de riesgo para EMO grave en recién nacidos  $\leq 1500$  g con broncodisplasia pulmonar grave. Fue un estudio de cohorte retrospectivo, en el que se incluyeron 83 recién nacidos con este diagnóstico. Se obtuvo que la infección por citomegalovirus, la restricción del crecimiento posnatal, la enterocolitis necrosante quirúrgica y la sepsis confirmada por hemocultivo se asociaron con mayores probabilidades de EMO grave. Así como el tratamiento con furosemida, hidrocortisona y prednisolona aumentó la probabilidad de EMO grave, en una proporción absoluta 1,4 % 3,8 % y 7,2 %, todas con un  $p < 0,001$ , respectivamente. Mientras que el aumento de 100g del peso al nacer ( $p = 0,03$ ) se asoció con una disminución de las probabilidades de EMO grave (9).

Ríos-Moreno et al., en el 2016, publicaron un estudio para determinar los factores de riesgo para osteopenia en prematuros, por lo cual elaboraron un estudio transversal, donde analizaron 120 prematuros. Encontraron como factores de riesgo, al sexo masculino (OR=1.01), al retraso en el crecimiento intrauterino (OR=1.13), a la displasia broncopulmonar grave y moderado (OR=3.13, respectivamente), al uso de corticoides prolongado (OR=9.54) y a la sedación prolongada (OR=4.09) (19).

## **2.2. Bases teóricas**

### **Recién nacido**

También llamado neonato, producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de edad, haya nacido mediante parto eutócico o distócico(20,21).

#### **Clasificación:**

- Recién nacido pretérmino: Producto de la concepción de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación (menos de 259 días).
- Recién nacido a término: Producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación, equivalente a un producto de 2,500 gramos o más.

- Recién nacido postérmino: Producto de la concepción >42 semanas(22).
- Recién nacido bajo peso al nacer: Recién nacido con peso al nacer menor de 2500 gramos independiente de la edad gestacional y del sexo
- Recién nacido muy bajo peso al nacer: Recién nacido con peso al nacer menor de 1500 gramos independiente de la edad gestacional y del sexo(22).
- Recién nacido extremadamente bajo peso al nacer: Recién nacido con peso al nacer menor de 1000 gramos independiente de la edad gestacional y del sexo(22).

#### Recién nacido prematuro

La Organización Mundial de la Salud, define a los prematuros como un recién nacido que no llegó a las 37 semanas de gestación. Clasificándolos según su edad gestacional(23):

- Prematuros extremos: Si nació con menos de 28 semanas
- Muy prematuros: Nació entre las 28 a 31.6 semanas
- Prematuros moderados a tardíos: Nacimiento entre las 32 y antes de las 37 semanas

En la Clasificación Internacional de Enfermedades, la prematuridad, considera al recién nacido con menos de 37 semanas o 259 días. También menciona que para definir si un recién nacido es prematuro o no, se debe priorizar el peso al nacer antes que la edad gestacional, si se tuviera ese dato(24).

El ministerio de salud (MINSA) lo define como el recién nacido con edad gestacional menor de 37 semanas o 259 días. Clasificándolo en (25):

- Prematuridad leve (34 – 36 semanas)
- Prematuridad moderada (30 – 33 semanas)
- Prematuridad extrema (26 – 29 semanas)

- Prematuridad muy extrema (22 – 25 semanas).

Los recién nacidos prematuros se clasifican según el peso al nacer:

- Recién nacido prematuro: Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos(21).
- Recién nacido inmaduro: Producto de la concepción de 21 semanas a 27 semanas de gestación o de 500 gramos a menos de 1,000 gramos(21).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a prematuridad son: Desnutrición Materna, anemia de la madre, infecciones del tracto urinario, infecciones maternas, enfermedad hipertensiva del embarazo, embarazo múltiple, ruptura prematura de membranas > 18 horas, polihidramnios, corioamnionitis, intervalo intergenésico corto, gestaciones previas pretérmino, hemorragia del tercer trimestre, anomalías uterinas congénitas, entre otras (25).

### **Displasia broncopulmonar (DBP)**

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), lo define como una enfermedad que afecta los pulmones, que se origina en el periodo perinatal, donde hay necesidad de oxigenoterapia mínimo hasta los 28 días de nacido, que afecta a los recién nacidos prematuros principalmente (26).

EL VIII Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) reporta que la displasia broncopulmonar (DBP) como una de las complicaciones más importante que se da en el 25-40% de los pretérminos < 32 semanas de edad gestacional. Dependiendo de la gravedad se asocia con hospitalizaciones prolongadas, alteraciones nutricionales y del neurodesarrollo, pudiendo causar hasta la muerte por insuficiencia cardio-pulmonar crónica (27).

Para Hennelly et al, la displasia broncopulmonar es un síndrome de desarrollo alveolar y vascular, alterado, que se traduce en un deterioro de la estructura y función, a nivel pulmonar, asociándose a discapacidades a corto y largo plazo. Donde el recién nacido prematuro es el principal perjudicado, debido a que el recién nacido prematuro no cuenta aún con una adecuada maduración pulmonar, lo que lo hace vulnerable a lesiones que se producen como resultado de la ventilación invasiva, la hiperoxia y las infecciones que contribuyen al desarrollo de la DBP (28). Además, de tener un desarrollo pulmonar incompleto, los recién nacidos prematuros que se encuentran recibiendo ventilación tienen mucho mayor riesgo puesto que hay un déficit de factores protectores contra lesión o injuria producida por el ventilador y el daño oxidativo (27).

Jamaica-Balderas, menciona a Northway, Rosen y Porter quienes describieron la displasia broncopulmonar como una enfermedad pulmonar que se da frecuentemente en recién nacidos prematuros, los cuales requieren ventilación mecánica prolongada y altos niveles de oxígeno suplementario, así como dependencia del oxígeno a las 36 semanas de edad postnatal (29).

Es una condición de origen multifactorial, producido por una alteración del balance de mecanismos injuriosos con mecanismos reparadores pudiendo dividirse en factores prenatales y post natales (27):

#### Factores prenatales (intrínsecos)

- Inflamación e infección fetal: Provocada por la corioamnionitis, donde la presencia de mediadores inflamatorios, 5 días antes del parto, en el líquido amniótico (IL-6, 1b u8y factor de necrosis tumoral) y niveles elevados de citoquinas en sangre, fetal y neonatal, se asocian con más DBP.
- Corticoides prenatales: Ante la amenaza de un parto prematuro, se suele administrar rutinariamente corticoides para madurar los pulmones y disminuir el síndrome de distrés respiratorio. Por lo que

se asocia a menor necesidad de ventilación mecánica y se cree que pueden desempeñar un papel en la reducción de la DBP (28).

- Carencias nutricionales: La restricción del crecimiento intrauterino es un factor de riesgo independiente para desarrollar DBP
- Factores genéticos: Puede ser causante de gran parte de la variación en el riesgo y severidad de la DBP con su correspondiente interacción con factores ambientales. En pacientes que presentan esta entidad, se evidenció la expresión alterada de genes relacionados con vías bioquímicas y moleculares del desarrollo y morfogénesis pulmonar, y una expresión disminuida de factores de crecimiento relacionados con la vasculogénesis, como el factor de crecimiento vascular endotelial y la enzima óxido nítrico sintasa endotelial; así como el factor de transcripción nuclear eritroide 2, que activa el sistema antioxidante enzimático pulmonar y es fundamental ante la exposición a oxígeno.

#### Factores postnatales (extrínsecos)

- Administración de surfactantes: Los neumocitos tipo II producen surfactante endógeno aproximadamente a las 20 semanas de gestación, por lo que suele ser insuficiente en los prematuros. Por lo que la terapia de reemplazo de surfactante exógeno disminuye la tensión superficial dentro de los alvéolos y mejora la facilidad de inflado del pulmón. Sin embargo, así como tiene beneficios también tiene efectos adversos, como el que su administración implique la intubación con ventilación mecánica posterior, lo que puede provocar lesiones pulmonares asociadas con el ventilador y un mayor riesgo de DBP (27,28).
- Oxígeno/ estrés oxidativo: A los recién nacidos prematuros que tienen falla respiratoria hipóxica se les administra oxígeno suplementario, sin embargo, estos al tener un desarrollo pulmonar

incompleto, si se les expone a niveles elevados de FiO<sub>2</sub> innecesariamente produce injuria, el cual es causado por estrés oxidativo debido a la producción de especies reactivas del oxígeno y/o radicales libres de oxígeno. El daño celular ocurre, por la sobreproducción de estos metabolitos citotóxicos que lesionan a los ácidos nucleicos, lípidos, proteínas y carbohidratos y directamente inducen alteración y remodelación estructural pulmonar.

- Ventilación mecánica: Calentar, humidificar los gases y ventilar adecuadamente es necesario para disminuir la incidencia de DBP, ya que la misma ventilación, expone el pulmón en desarrollo a volutrauma y barotrauma, favoreciendo lesión en el tejido pulmonar, provocando que haya una respuesta inflamatoria, la cual genera más daño como fibrosis e inflamaciones pulmonares, que son factores importantes en el desarrollo de la displasia broncopulmonar (27,28).
- Aporte nutricional: El déficit nutricional influye negativamente en el crecimiento corporal, la maduración pulmonar y la reparación de lesiones pulmonares; además de que la desnutrición se expresa como un sistema inmunitario debilitado, el cual lo hace propenso a infecciones e inflamaciones que afecta el proceso de desarrollo y de reparación pulmonar. La malnutrición se asocia con disrupción de la formación alveolar y DBP.
- Infección- Inflamación: Las respuestas inflamatorias incrementan el riesgo de DBP.
- Ductus arterioso persistente: El aumento del flujo sanguíneo pulmonar, puede ocasionar mayor congestión pulmonar y empeorar el edema pulmonar, que produce una disminución de la distensibilidad pulmonar y alteración del intercambio gaseoso, que

da como resultado un desarrollo alveolar deficiente y una mayor necesidad de ventilación mecánica (27,28,30).

- Fluidos: El exceso de líquido en los recién nacidos prematuros se asocia a una mayor incidencia de DBP, ya que puede producir edema pulmonar. Además, el exceso de líquido favorece la persistencia o reapertura del ductus arterioso, el cual produce un aumento del flujo sanguíneo hacia los pulmones y aumentando los requerimientos ventilatorios (30).

### **Clasificación según la gravedad (dependiente de las necesidades de oxígeno o de soporte ventilatorio) (31)**

Para los neonatos prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación, la clasificación será en el momento en que cumplan 36 semanas de edad gestacional corregidas (36 semanas posmenstruales) o al alta, lo que ocurra primero (31).

Para los recién nacidos pretérmino  $\geq 32$  semanas, la categorización será a los 56 días de edad postnatal o al alta, lo que ocurra antes (31).

- DBP leve: SpO<sub>2</sub> mayor al 90% respirando aire ambiente
- DBP moderada: Necesidad de oxígeno suplementario FiO<sub>2</sub> menor a 30% para mantener SpO<sub>2</sub> > 90%
- DBP grave: Necesidad de oxígeno suplementario FiO<sub>2</sub>  $\geq 30\%$  y/o CPAP o ventilación a presión positiva

### **Enfermedad ósea metabólica (EMO)**

Hace referencia a un conjunto de enfermedades sistémicas que producen repercusión a nivel óseo, alterando el equilibrio existente entre la reabsorción y la formación de hueso (32).

La enfermedad metabólica ósea origina una acumulación generalizada de depósitos de difosfonatos en el hueso producto de un aumento del intercambio óseo general (32).

La alteración de la función de las células óseas puede causar una variedad de diferentes enfermedades metabólicas, las más frecuentes son: Raquitismo, osteoporosis, osteopenia, osteogénesis imperfecta, displasia esquelética, trastornos de la vitamina D, y más (33).

La cual se caracteriza por hallazgos bioquímicos y radiológicos relacionados con la desmineralización ósea: hipofosfatemia, hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, que pueden acompañarse de cambios raquíticos y/o fracturas (2,34).

### **Enfermedad ósea metabólica de la prematuridad**

Trastorno a nivel óseo caracterizado por presentar hipofosfatemia, hiperfosfatemia y hallazgos radiológicos de aparición tardía de desmineralización ósea, que se observa frecuentemente en recién nacidos con edad gestacional <28 semanas, con muy bajo y extremado bajo peso al nacer, alcanzando picos a las 4– 8 semanas de edad posnatal (17,34,35). La enfermedad también se caracteriza por una reducción del tejido osteoide, del componente mineral óseo (CMO) y por alteraciones bioquímicas del metabolismo del fosforo-calcio, que puede deberse a factores nutricionales y biomecánicos, así como el empleo de medicaciones antagónicas con el metabolismo óseo (13,36,37).

Faienza et al, menciona que es un trastorno multifactorial observado en recién nacidos de muy bajo peso al nacer <1.500 g, con una mayor incidencia en aquellos de peso extremadamente bajo al nacer <1.000 g (34).

Para Moreira et al, La enfermedad ósea metabólica de la prematuridad es una afección multifacética que resulta principalmente del suministro inadecuado de minerales, el cual se agrava por una enfermedad crónica, un sistema digestivo inmaduro y un desequilibrio hormonal (38).

Ávila et al. lo reporta como una entidad compleja, la cual consiste principalmente por una mineralización carente de la matriz ósea y alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfocálcico, influenciado por

factores hormonales, factores ambientales y predisposición genética (13,39,40).

En un recién nacido prematuro, la transferencia de minerales activos fetales se interrumpe, por lo que la relación con los suministros minerales se da de forma parenteral y enteral; además de que la adaptación fisiológica del hueso a la vida extrauterina conduce a un aumento de la reabsorción ósea. Este proceso que ocurre antes en los prematuros que en los nacidos a término puede ir acompañado de un mayor riesgo de fragilidad ósea y fracturas (41). Asociándose también con un crecimiento posnatal deficiente, masa ósea baja y comprometer el estado pulmonar (2,39).

### **Factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica**

La etiología del EMO es multifactorial con numerosos factores de riesgo asociados, que incluyen: el grado de prematuridad, bajo peso al nacer, exposición a medicamentos que alteran los niveles de minerales, inmovilización, nutrición parenteral a largo plazo (35).

Los recién nacidos prematuros tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades óseas debido a la reducción del contenido mineral óseo, que se produce casi en el 80% durante el tercer trimestre, con el consiguiente retraso en el crecimiento óseo longitudinal, osteopenia y raquitismo (13,36,39,42).

La Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), reportó que un factor de riesgo para la deficiencia de vitamina D neonatal y la salud ósea anormal era la deficiencia de vitamina D, por lo que recomendaron que las mujeres embarazadas se sometieran a pruebas de detección de deficiencia de vitamina D y que las que tienen deficiencia reciban suplementos (42)

Pieltain, Alizadeh y Rustico en sus estudios coinciden en que la falta de suplementos de Vitamina D en el período posnatal temprano se asocia con el desarrollo de EMO (2,41,43). Por lo que La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomienda 800 a

1000 UI/día de Vitamina D para bebés prematuros en la primera semana después del nacimiento, debido a que asegura más de 80 nmol/L de 25-(OH) D<sub>3</sub> y satisface las necesidades metabólicas de los recién nacidos prematuros (13,36).

Chen et al, reporta que un factor de riesgo para EMO de prematuridad está asociado con la edad gestacional al nacer. La incidencia de EMO aumenta a edades gestacionales más jóvenes y pesos al nacer más bajos (8).

Faienza y Viswanathan, reportan que, si bien hay varios factores de riesgo prenatales y posnatales asociado al EMO de la prematuridad, la patogenia está relacionada en gran parte con la inadecuada transferencia transplacentaria de calcio y fósforo, de la madre al feto, en el parto prematuro. Otros factores son el uso prolongado de diuréticos y glucocorticoides, la nutrición deficiente y la dependencia prolongada de nutrición parenteral (34,40).

Lee et al. reporta que el conducto arterioso persistente, la colestasis asociada a la nutrición parenteral grave y moderada, y la displasia broncopulmonar severa eran factores de riesgo para EMO ( $p < 0,001$ ) (44).

### **2.3. Definición de términos básicos**

Displasia broncopulmonar: necesidad de oxígeno suplementario durante al menos 28 días y se clasificó como moderada o grave según los requisitos de oxígeno y el soporte del ventilador a las 36 semanas de edad posmenstrual (45).

Recién nacido a término: Recién nacido de 37 a menos de 34 semanas completas (259 a 293 días) de gestación (46)

Recién nacido adecuado para la edad gestacional: Recién nacido entre el percentil 10 y el percentil 90 para su edad gestacional y sexo (22).

Recién nacido pequeño para la edad gestacional: Recién nacido con peso menor al percentil 10 para su edad gestacional y sexo (22).

Recién nacido grande para la edad gestacional: Recién nacido con peso mayor al percentil 90 para su edad gestacional y sexo (22)

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1. Formulación

#### Hipótesis principal

- El sexo masculino, la edad gestación <30 semanas, la restricción del crecimiento fetal, el volumen de alimentación <80ml/kg/d, la sepsis de inicio tardío, la infección por citomegalovirus, la aplicación de diuréticos prolongado, la nutrición parenteral y el uso de corticoides son factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora, 2020-2021.

#### Hipótesis derivadas

- El sexo masculino es un factor epidemiológico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.
- La edad gestacional <30 semanas es un factor epidemiológico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.
- La restricción del crecimiento fetal es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.
- El volumen de alimentación <80ml/kg/d es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.

- La sepsis de inicio tardío es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.
- La infección por citomegalovirus es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.
- La aplicación de diurético prolongada es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.
- La nutrición parenteral es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.
- El uso de corticoides es un factor clínico de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora.

### **3.2. Variables y su definición operacional**

#### **Variable dependiente**

- Enfermedad ósea metabólica

#### **Variable independiente**

Factores epidemiológicos

- Sexo masculino

- Edad gestacional <30 semanas

#### Factores clínicos

- Restricción del crecimiento fetal
- Volumen de alimentación <80ml/kg/d
- Sepsis de inicio tardío
- Infección por citomegalovirus
- Aplicación de diuréticos prolongada
- Nutrición parenteral
- Uso de corticoides

## Operacionalización de las variables

Variable		Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y valor	Medio de verificación
Factores epidemiológicos	Sexo	Caraterísticas biologicas del RN	Cualitativo	Sexo registrado en HC	Nominal	Si No	Historia clínica
	Edad gestacional	Tiempo transcurrido de la gestacion a la edad de parto	Cualitativo	Edad gestacional <30 semanas	Nominal	Si No	
Factores clínicos	Restricción del crecimiento fetal	Condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento	Cualitativo	Diagnóstico de RCIU	Nominal	Si No	Historia clínica
	Volumen de alimentación	Volumen de alimentación < 80 ml/kg/d al final de la 4. <sup>a</sup> semana después del nacimiento	Cualitativo	< 80 ml/kg/d	Nominal	Si No	
	Sepsis de inicio tardío	Recién nacido con inicio de los síntomas de sepsis después de las 72 horas de vida.	Cualitativo	Diagnóstico de sepsis	Nominal	Si No	
	Infección por citomegalovirus	Infección aguda por citomegalovirus	Cualitativo	Diagnóstico de infección por citomegalovirus	Nominal	Si No	
	Aplicación de diuréticos prolongada	Recién nacido en quien se empleó diuréticos por más de dos semanas	Cualitativo	Uso de diuréticos >2 semanas	Nominal	Si No	
	Nutrición parenteral	Método de alimentación que se realiza a través de una vena donde se introduce una formula especial.	Cualitativo	Alimentación a través de una vena	Nominal	Si No	
	Uso de corticoides	Medicamentos que asemejan la química de las	Cualitativo	Fármacos	Nominal	Si No	

		hormonas del grupo de los esteroides y derivados.					
Enfermedad ósea metabólica		Conjunto de enfermedades sistémicas que producen repercusión a nivel óseo, alterando el equilibrio existente entre la reabsorción y la formación de hueso	Cualitativo	Diagnóstico de EMO registrado x médico tratante	Nominal	Si No	Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1. Diseño metodológico**

Este estudio según la intervención del investigador será observacional, debido a que la investigadora no manipulará las variables; según el alcance será analítico, ello debido a que se pretende demostrar una asociación causal entre las variables, según el número de mediciones de las variables será transversal, ya que estas serán medidas una sola vez sin realizar seguimiento y según el momento de la recolección de datos es retrospectivo, pues el desarrollo del plan de estudio es posterior a la obtención de los datos en las fuentes secundarias. Finalmente, se puede manifestar que el diseño de la investigación será de caso-control, ya que un grupo de la población tendrá la patología de estudio mientras que la otra no, y de esta manera se identificarán las causas que la puedan generar.

### **4.2. Diseño muestral**

#### **Población universo**

Recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar, atendidos en el Hospital María Auxiliadora.

#### **Población de estudio**

Recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar, atendidos en el Hospital María Auxiliadora entre enero 2011 a diciembre de 2021.

Según información brindada por el personal de estadística del Hospital María Auxiliadora, aproximadamente son atendidos de manera mensual 7 recién nacidos prematuros con menos de 1500 gramos, de los cuales 3 de ellos son diagnosticados con broncodisplasia pulmonar y 2 de ellos presentan enfermedad ósea metabólica.

De esta manera, para el periodo de estudio, es decir, enero 2011 a diciembre 2021, aproximadamente se tendrán 840 casos de recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos, de los cuales 360 presentan broncodisplasia pulmonar.

Por lo tanto, la población en estudio será de 360 recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar atendidos en el Hospital María Auxiliadora, entre enero 2011 a diciembre 2021.

### **Criterios de elegibilidad**

#### **Criterios de inclusión**

##### **Grupo caso**

- Recién nacidos de ambos sexos.
- Recién nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional al nacimiento.
- Recién nacidos de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Recién nacidos que si presentaron enfermedad ósea metabólica.
- Recién nacidos con historia clínica completa.

##### **Grupo control**

- Recién nacidos de ambos sexos.
- Recién nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional al nacimiento.
- Recién nacidos de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.
- Recién nacidos que no presentaron enfermedad ósea metabólica.
- Recién nacidos con historia clínica completa.

#### **Criterios de exclusión**

- Recién nacidos que fallecieron.

- Recién nacidos que fueron trasladados a otra institución de salud antes del alta.
- Recién nacidos con historia clínica extraviada.

## Tamaño de muestra

### Muestra

La muestra será calculada mediante la fórmula de casos y controles, teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95% como también una potencia de prueba del 80%. Ávila-Álvarez (13), en una de sus resultados evidencia que el 53% de lactantes recién nacidos presentaría sepsis de inicio tardío. Se empleará una relación de grupos de 1 a 1. A continuación, la fórmula y parámetros:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} + z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(p_1 - p_2)^2}$$

Parámetros:

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$  : Nivel de confianza 95%.

$Z_{1-\beta} = 0.84$  : Potencia de la prueba 80%.

$P_1 = 0.530$  : Proporción de sepsis de inicio tardío en recién nacidos con enfermedad ósea metabólica.

$P_2 = 0.260$  : Proporción de sepsis de inicio tardío en recién nacidos sin enfermedad ósea metabólica.

$OR = 3.209$  : Riesgo del evento en los casos.

$r = 1$  : Cantidad de controles por cada caso.

$n_1 = 58$  : Grupo caso.

$n_2 = 58$  : Grupo control.

$n = 116$  : Tamaño de la muestra.

Por lo tanto, el tamaño de la muestra la conformarán 116 recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar ubicados en el Hospital María Auxiliadora para el periodo de enero del 2011 a diciembre 2021. Asimismo, el grupo caso será de 58 recién

nacidos con enfermedad ósea metabólica y el grupo control de 58 recién nacidos sin enfermedad ósea metabólica.

### **Técnica y tipo de muestreo**

Se usará la técnica de muestreo aleatorio simple dado que la ficha del recién nacido es escogida sin un orden específico y del tipo probabilístico porque todos tendrían la misma probabilidad de ser elegidos en el estudio.

## **4.3. Técnicas y recolección de datos**

### **Técnicas**

La documentación y el instrumento una ficha de recolección de datos. Esta última tendrá la siguiente estructura:

- I. Factores epidemiológicos
- II. Factores clínicos
- III. Enfermedad ósea metabólica

### **Recolección de datos**

El proyecto de investigación será revisado por la USMP, además por el Hospital María Auxiliadora. Se solicitarán con antelación los permisos necesarios a esta última institución para iniciar la recolección de datos. Posteriormente se coordinará con la unidad de estadística de la institución para acceder a las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. La información a recabar será ingresada en una ficha de recolección. Luego se será vaciada en una base de datos del programa estadístico para su posterior análisis y construcción de resultados.

#### **4.4. Procesamiento y análisis de datos**

Se creará una base de datos con la información obtenida de las fichas en el software SPSS versión 25, para luego comprobar la calidad de los registros, es decir, que tengan las características necesarias según los criterios de elegibilidad y posteriormente aplicar los siguientes análisis:

##### Análisis descriptivo

Se aplicarán medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar) para variables de tipo cuantitativo (edad gestacional, volumen de alimentación, tiempo de uso de diuréticos, valor de fosfatasa alcalina sérica y fósforo sérico), en tanto que, frecuencias absolutas (n) y relativas (%) estarán dadas por variables de tipo cualitativo (sexo masculino, restricción del crecimiento fetal, sepsis de inicio tardío, infección por citomegalovirus y aplicación de diuréticos prolongada).

##### Análisis inferencial

El análisis estadístico que se usará para la determinación de los factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar es la prueba Chi-cuadrado, en vista que la naturaleza de las variables son de tipo cualitativo con categoría dicotómica. Adicionalmente, se tendrán cálculos del OR (Odds Ratio). Se tendrá en cuenta un nivel de significancia del 5%, es decir, aquellos factores de riesgo con un valor  $p < 0.05$  serán significativos.

Todos los resultados serán reflejados en tablas simples y de doble entrada, no obstante, se incluirán gráficos estadísticos como el diagrama de barras y/o circular. El programa que se usará es el Microsoft Excel 2019.

#### **4.5 Aspectos éticos**

El protocolo de estudio será revisado por el Comité de Ética e Investigación de la USMP. Las implicaciones éticas son mínimas pues solo se realizará una revisión de historias clínicas, no se tendrá contacto con el paciente, tampoco se realizará alguna intervención o manipulación de las variables en estudio. La información solo será manejada por personal directamente relacionado al estudio, además las fichas de recolección de datos serán anónimas.

## CRONOGRAMA

<b>PASOS 2022-2023</b>	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Documentación final del proyecto de investigación	<b>X</b>						
Aprobación del proyecto de investigación	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>				
Recolección de Datos				<b>X</b>	<b>X</b>		
Procesamiento y análisis de datos					<b>X</b>		
Elaboración del informe					<b>X</b>	<b>X</b>	
Correcciones del trabajo de Investigación						<b>X</b>	
Aprobación del trabajo de investigación						<b>X</b>	<b>X</b>
Publicación del artículo científico							<b>X</b>

## PRESUPESTO

Concepto	Monto Aproximado (nuevos soles)
Material de escritorio	S/. 450.00
Compra de software	S/. 200.00
Internet	S/. 100.00
Impresiones	S/. 120.00
Provisión	S/. 200.00
Pasajes	S/. 250.00
TOTAL	S/. 1320.00

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(4):332-339.
2. Rustico S, Calabria A, Garber S. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1(3):85-91.
3. Rayannavar A, Calabria A. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(1):101086.
4. Mari R. Displasia broncopulmonar: bases fisiopatológicas para la planificación del cuidado. *Rev Enferm Neonatal.* 2020;(34):17-26.
5. Marín S. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2022;13(2):80-87.
6. Gaio P, Verlato G, Daverio M, Cavicchiolo M, Nardo D, Pasinato A, et al. Incidence of metabolic bone disease in preterm infants of birth weight <1250 g and in those suffering from bronchopulmonary dysplasia. *Clin Nutr ESPEN.* 2017; 23:234-239.
7. Huacón J, Chango A. La alimentación con lactancia materna exclusiva es un factor de riesgo para osteopenia en prematuros mens de 1500 gramos y menor de 32 semanas de gestación en com paracion de leche materna fortificada o leche de fórmula. *Rev Ecuat Pediat.* 2018;19(2):47-54.
8. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42):e12861.
9. Jensen E, White A, Liu P, Yee K, Waber B, Monk H, et al. Determinants of Severe Metabolic Bone Disease in Very Low-Birth-Weight Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia Admitted to a Tertiary Referral Center. *Am J Perinatol.* 2016;33(1):107-113.
10. Chen W, Zhang Z, Dai S, Xu L. Risk factors for metabolic bone disease among preterm infants less than 32weeks gestation with Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):235.
11. Zhang H, Jia Q, Piao M, Chang Y, Zhang J, Tong X, et al. Screening of Serum Alkaline Phosphatase and Phosphate Helps Early Detection of

- Metabolic Bone Disease in Extremely Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr.* 2021; 9:642158.
12. Dursun M, Ozcabi B, Sariaydin M. Factors Affecting Metabolic Bone Disease of Prematurity: Is Hypothyroxinemia Included? *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2022;56(1):84-90.
  13. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce M. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients.* 2020;12(12):3786.
  14. Motokura K, Tomotaki S, Hanaoka S, Yamauchi T, Tomotaki H, Iwanaga K, et al. Appropriate Phosphorus Intake by Parenteral Nutrition Prevents Metabolic Bone Disease of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;45(6):1319-1326.
  15. Tan YL, Tsao PN, Chou HC, Yen TA, Chen CY. Hypophosphatemia as an Early Metabolic Bone Disease Marker in Extremely Low-Birth-Weight Infants After Prolonged Parenteral Nutrition Exposure. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;45(6):1268-1274.
  16. Orth L, O'Mara K. Impact of Early Versus Late Diuretic Exposure on Metabolic Bone Disease and Growth in Premature Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT.* 2018;23(1):26-33.
  17. Ukarapong S, Venkatarayappa S, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Hum Dev.* 2017; 112:29-34.
  18. Montaner Ramón A, Fernández Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván del Cacho M. Risk factors and biochemical markers in metabolic bone disease of premature newborns. *Rev Chil Pediatría.* 2017;88(4):487-494.
  19. Ríos-Moreno M, Salinas-López M, Pérez-Ornelas N, Barajas-Serrano T, Barrera-de León J. Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia. *Acta Pediatr.* 2016;37(2):69-78.
  20. Navarro P. Clasificación del RN: facilitar el diagnóstico y prevenir complicaciones [Internet]. Campus Vygon. 2021 [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://campusvygon.com/clasificacion-rn/>
  21. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Aceves-Gómez M. Clasificación de los niños recién nacidos. 2012;79(1):32-39.

22. Hospital Cayetano Heredia. Guía de Procedimiento asistencial para la atención del recién nacido [Internet]. Hospital Cayetano Heredia; 2019. Disponible en: [https://www.hospitalcayetano.gob.pe/PortalWeb/wp-content/uploads/resoluciones/2019/rd/RD\\_203-2019-HCH-DG.pdf](https://www.hospitalcayetano.gob.pe/PortalWeb/wp-content/uploads/resoluciones/2019/rd/RD_203-2019-HCH-DG.pdf)
23. World Health Organization. Nacimientos prematuros [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
24. World Health Organization. KA21.4 prematuridad [Internet]. 2022 [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/1726201225>
25. Ministerio de Salud. Guías de Práctica Clínica para la Atención del Recién Nacido: Atención del recién nacido prematuro [Internet]. Perú: Ministerio de Salud; 2007 19-26. Disponible en: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1027\\_DGSP198.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1027_DGSP198.pdf)
26. World Health Organization. KB29.0 Displasia broncopulmonar que se origina en el período perinatal [Internet]. 2022 [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/1462855296>
27. Sola A, Fariña D, Villamayor R, Golombek S, Pleitez J. Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. NeoReviews [Internet]. 2018;19(11). Disponible en: <https://acortar.link/D A2sPU>
28. Hennelly M, Greenberg R, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatr Health Med Ther. 2021;12:405-419.
29. Jamaica-Balderas L, Fonseca-Larios W, Romero-Mena F, Barragán-González A. Seguimiento ambulatorio de pacientes con displasia broncopulmonar. NCT Neumol Cir Tórax. 2022;81(1):26-34.
30. Izquierdo I, López J, Morcillo F. Displasia Broncopulmonar. Asociación Española de Pediatría. 2008;316-34.
31. Buenrostro A, Sánchez Y, Juárez C. Guía para el tratamiento y seguimiento de los niños de dos meses a 18 años con displasia broncopulmonar. NCT Neumol Cir Tórax. 2019;78(4):371-394.

32. Alonso J, Orcajo J, Zamudio D, Hernández R. Alteraciones gammagráficas en las enfermedades metabólicas óseas. REEMO. 2009;18(2):25-33.
33. Shriners Children's. Enfermedad metabólica de los huesos [Internet]. [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.shrinerschildrens.org/es/pediatric-care/metabolic-bone-disease>
34. Faienza M, D'Amato E, Natale M, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr*. 2019; 7:143.
35. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr*. 2009; 35:20.
36. Harrison C, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr*. 2008;97(4):407-413.
37. Llanos A, Mena P, Uauy R. Tendencias actuales en la nutrición del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75(2):107-121.
38. Moreira A, Jacob R, Lavender L, Escaname E. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *NeoReviews*. 2015;16(11):e631-e641.
39. Chinoy A, Zulf M, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(5):F560-E566.
40. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super D, et al. Metabolic Bone Disease. *J Parenter Enter Nutr*. 2014;38(8):982-990.
41. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet*. 2013; 106:181-188.
42. Nehra D, Carlson SJ, Fallon E, Kalish B, Potemkin A, Gura K, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *J Parenter Enter Nutr*. 2013;37(5):570-598.
43. Alizadeh P, Sajjadian N, Beyrami B, Shariat M. Prophylactic effect of low dose vitamin D in osteopenia of prematurity: a clinical trial study. *Acta Med Iran*. 2014;52(9):671-674.
44. Lee S, Namgung R, Park MS, Eun H, Park K, Lee C. High Incidence of Rickets in Extremely Low Birth Weight Infants with Severe Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Korean Med Sci*. 2012;27(12):1552-1555.
45. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):164-170.

46. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de Salud Neonatal [Internet]. Ministerio de Salud; 2015. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/3281.pdf>

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta general	Objetivo general	Hipótesis genera	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar. Hospital María Auxiliadora, 2011-2021	¿Cuáles son los factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora, 2011-2021?	Determinar los factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora, 2011-2021.	<p>H1: Existen factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora, 2011-2021.</p> <p>H0: No existen factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar del Hospital María Auxiliadora, 2011-2021.</p>	<p>Según la intervención del investigador es observacional</p> <p>Según el alcance es analítico, de casos y controles</p> <p>Según el momento de la recolección de datos es retrospectivo.</p>	<p>Población La población la conformarán todos los recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar atendidos en el Hospital María Auxiliadora, durante el periodo enero de 2011 a diciembre de 2021.</p> <p>Muestra Estará dado por 116 recién nacidos prematuros (58 para cada grupo)</p> <p>Procesamiento de datos Media, desviación estándar. Frecuencias absolutas y relativas. Chi-cuadrado y Odds Ratio.</p>	Ficha de recolección de datos

## 2. Instrumentos de recolección de datos

Factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica en recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos con broncodisplasia pulmonar.

Hospital María Auxiliadora, 2011-2021

Fecha: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_

---

### I. Factores epidemiológicos

Sexo masculino: Si ( ) No ( )

Edad gestacional: \_\_\_\_\_ semanas

Edad gestacional <30 semanas: Si ( ) No ( )

### II. Factores clínicos

Restricción del crecimiento fetal: Si ( ) No ( )

Volumen de alimentación < 80 ml/kg/d: Si ( ) No ( )

Volumen de alimentación: \_\_\_\_\_ ml/kg/d

Sepsis de inicio tardío: Si ( ) No ( )

Infección por citomegalovirus: Si ( ) No ( )

Aplicación de diuréticos prolongada: Si ( ) No ( )

Tiempo de uso de diuréticos: \_\_\_\_\_ semanas

Especificar fármaco diurético: \_\_\_\_\_

Nutrición parenteral: Si ( ) No ( )

Uso de corticoides: Si ( ) No ( )

### III. Enfermedad ósea metabólica: Si ( ) No ( )

Valor de fosfatasa alcalina sérica: \_\_\_\_\_ U/L

Fósforo sérico: \_\_\_\_\_ mmol/L