

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA**

TEMA:

**Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de
neonatología en Ecuador**

AUTOR:

**Dick Zambrano Carmen Nathaly
Heredia Flores Silvana Morayma**

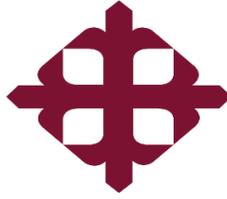
**Trabajo de investigación previo a la obtención del título de:
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

TUTOR:

Acosta Cárdenas Johanna Marcela

Guayaquil, Ecuador

10 de junio del 2025



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **Dick Zambrano Carmen Nathaly** y **Heredia Flores Silvana Morayma**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de **Especialista en Neonatología**.

TUTOR (A)

f. _____

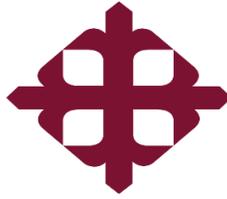
ACOSTA CÁRDENAS JOHANNA MARCELA

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

f. _____

KITTYLE KITTYLE MARISOL IRENNE

Guayaquil, a los 10 del mes de junio del año 2025



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Dick Zambrano Carmen Nathaly

DECLARO QUE:

El Trabajo de investigación **Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de neonatología en Ecuador**, previo a la obtención del Título de **Especialista en Neonatología**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

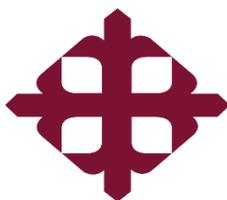
En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación mencionado.

Guayaquil, a los 10 del mes de junio del año 2025

EL AUTOR (A)

f. _____

Dick Zambrano Carmen Nathaly



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Heredia Flores Silvana Morayma

DECLARO QUE:

El Trabajo de investigación **Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de neonatología en Ecuador**, previo a la obtención del Título de **Especialista en Neonatología**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

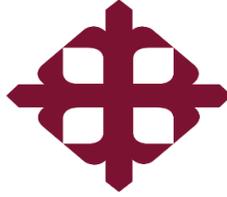
En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación mencionado.

Guayaquil, a los 10 del mes de junio del año 2025

EL AUTOR (A)

f. _____

Heredia Flores Silvana Morayma



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA**

AUTORIZACIÓN

Yo, Dick Zambrano Carmen Nathaly

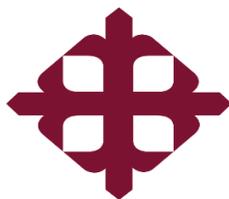
Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Investigación titulado: **Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de neonatología en Ecuador**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 10 del mes de junio del año 2025

EL AUTOR (A)

f. _____

Dick Zambrano Carmen Nathaly



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA**

AUTORIZACIÓN

Yo, Heredia Flores Silvana Morayma

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Investigación titulado: **Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de neonatología en Ecuador** cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 10 del mes de junio del año 2025

EL AUTOR (A)

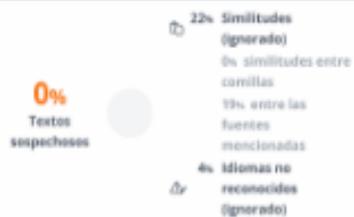
f. _____

Heredia Flores Silvana Morayma



CERTIFICADO DE ANÁLISIS
inglotier

DickZambrano_HerediaFlores_ARTICULO_CIENTIFICO



Nombre del documento: DickZambrano_HerediaFlores_ARTICULO_CIENTIFICO.pdf
ID del documento: 0dc33b9e9ba95b121c25860dfb98bb7d99058113
Tamaño del documento original: 364,23 KB

Depositante: Marisol Irene Kittyly Kittyly
Fecha de depósito: 10/6/2025
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 10/6/2025

Número de palabras: 4831
Número de caracteres: 33.409

Ubicación de las similitudes en el documento:



Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de neonatología en Ecuador

Risk factors for metabolic bone disease in preterm infants in a neonatal unit in Ecuador

Carmen Dick Z.¹ , Silvana Heredia F.¹ , Johanna Acosta C.² , Gino Domínguez A.³ 

1. Postgradista de Neonatología, Escuela de Graduados, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.
2. Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador.
3. Investigador Independiente, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia: Carmen Dick Zambrano*, Avenida Carlos Julio Arosemena Km 1/2 Vía a Daule, Guayaquil, Guayas, Ecuador. carmen.dick@gmail.com

Artículo recibido: 11/04/2025

Artículo aceptado: 30/05/2025

<https://doi.org/10.61708/f6wf4427>

Resumen:

La enfermedad metabólica ósea (EMO) es una condición frecuente en recién nacidos prematuros, con una incidencia que oscila entre el 16 % y el 60 %, dependiendo del peso al nacer. Diversos factores, como la inmovilización prolongada, la nutrición parenteral y el síndrome de malabsorción intestinal, han sido implicados en su desarrollo. En este estudio, realizado en la unidad de neonatología de un hospital de tercer nivel, se evaluaron prospectivamente los factores clínicos, bioquímicos y terapéuticos asociados con la presencia de EMO en una cohorte de recién nacidos prematuros con edad gestacional menor a 34 semanas. El diseño fue observacional de cohorte prospectiva con seguimiento longitudinal, mediante recolección de datos clínicos y bioquímicos desde el ingreso hasta la cuarta semana de vida o el alta hospitalaria. Los resultados mostraron que cada semana adicional de gestación se asoció con una reducción significativa del riesgo de EMO (RR=0.84; IC95%: 0.75-0.94; p=0.003), mientras que cada día adicional de hospitalización incrementó el riesgo en un 1 % (RR=1.01; IC95%: 1.00-1.02; p=0.001). Un mayor peso al nacer se comportó como factor protector (RR=0.99; IC95%: 0.99-0.99; p=0.004), al igual que un mayor volumen de alimentación enteral a los 14 días (RR=0.99; IC95%: 0.98-0.99; p=0.008). Desde el enfoque bioquímico, se identificó una asociación significativa entre niveles elevados de fosfatasa alcalina y EMO (RR=1.00; IC95%: 1.00-1.00; p<0.001); pese a su valor aparentemente neutro, su precisión estadística y respaldo clínico confirman su relevancia como marcador sensible. Además, condiciones clínicas como enterocolitis necrosante (RR=2.12; IC95%: 1.27-3.53; p=0.001), uso de corticoides (RR=1.76; IC95%: 1.30-2.38; p=0.001), diuréticos (RR=1.59; IC95%: 1.25-2.02; p=0.031) y metilxantinas (RR=1.99; IC95%: 1.09-3.66; p=0.004) incrementaron significativamente el riesgo de desarrollar esta complicación.

Palabras clave: Prematurez; Enfermedad metabólica ósea; Neonatología; Parathormona; Fosfatasa alcalina.

Abstract:

Metabolic bone disease (MBD) is a common condition in preterm newborns, with an incidence ranging from 16% to 60%, depending on birth weight. Several factors—such as prolonged immobilization, parenteral nutrition, and intestinal malabsorption syndrome—have been implicated in its development.



Acceso Abierto: Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite el uso, el intercambio, la adaptación, la distribución y la reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se cite adecuadamente al autor o autores originales y la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

In this study, conducted in the neonatal unit of a tertiary-level hospital, we prospectively evaluated the clinical, biochemical, and therapeutic factors associated with the presence of MBD in a cohort of preterm neonates with a gestational age of less than 34 weeks. The design was a prospective observational cohort with longitudinal follow-up, including systematic collection of clinical and biochemical data from admission until the fourth week of life or hospital discharge. Results showed that each additional week of gestation was significantly associated with a reduced risk of MBD (RR=0.84; 95% CI: 0.75-0.94; p=0.003), while each extra day of hospitalization increased the risk by 1% (RR=1.01; 95% CI: 1.00-1.02; p=0.001). Higher birth weight acted as a protective factor (RR=0.99; 95% CI: 0.99-0.99; p=0.004), as did a greater volume of enteral feeding by day 14 (RR=0.99; 95% CI: 0.98-0.99; p=0.008). From a biochemical standpoint, elevated alkaline phosphatase levels were significantly associated with MBD (RR=1.00; 95% CI: 1.00-1.00; p<0.001); although the RR appears neutral, the statistical precision and clinical relevance confirm its value as a sensitive marker. Additionally, clinical conditions such as necrotizing enterocolitis (RR=2.12; 95% CI: 1.27-3.53; p=0.001), corticosteroid use (RR=1.76; 95% CI: 1.30-2.38; p=0.001), diuretics (RR=1.59; 95% CI: 1.25-2.02; p=0.031), and methylxanthines (RR=1.99; 95% CI: 1.09-3.66; p=0.004) were significantly associated with an increased risk of developing this complication.

Keywords: Prematurity; Metabolic bone disease; Neonatology; Parathormone; Alkaline phosphatase.

Introducción

La enfermedad metabólica ósea (EMO) es una complicación frecuente en recién nacidos prematuros, originada por la interrupción temprana del proceso de mineralización ósea intrauterina, que ocurre principalmente durante el tercer trimestre del embarazo. Estos neonatos presentan una menor acumulación de calcio y fósforo, lo cual se traduce en mayor resorción ósea y disminución de la densidad mineral ósea. Factores como la presencia de comorbilidades, la alimentación exclusiva con leche materna sin fortificación y la deficiencia de micronutrientes esenciales agravan esta condición. Se ha reportado una incidencia del 16 % al 23 % en neonatos de bajo peso, y entre el 40 % y el 60 % en aquellos con muy bajo peso al nacer.

En América Latina, y particularmente en Ecuador, la literatura científica sobre la epidemiología y los factores asociados a la EMO en el contexto hospitalario es escasa, lo que revela una brecha significativa en el conocimiento local y limita la implementación de guías clínicas adaptadas a las condiciones regionales. Esta situación genera incertidumbre diagnóstica y variabilidad en el manejo clínico de los recién nacidos prematuros, quienes requieren una intervención nutricional y farmacológica altamente especializada.

Entre los factores asociados más reconocidos se encuentran la edad gestacional menor a 32 semanas, el peso al nacer inferior a 1000 g, la sepsis, la nutrición parenteral prolongada y la restricción del crecimiento intrauterino. También se ha demostrado que una nutrición parenteral mayor a 43 días se asocia a colestasis, la cual representa un vínculo clínico importante con la aparición de EMO. La prevalencia de esta enfermedad se eleva al 40 % en neonatos alimentados exclusivamente con leche materna no fortificada, y disminuye al 16 % en aquellos que reciben fórmulas enriquecidas.

El diagnóstico se fundamenta en la evaluación bioquímica de marcadores como calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea. Se recomienda su análisis alrededor de la cuarta semana de vida en neonatos de muy bajo peso, siendo la hipofosfatemia (<5.6 mg/dL) y la fosfatasa alcalina

elevada (>500 UI/L) indicadores sensibles y específicos de la enfermedad. La hormona paratiroidea >100 pg/mL también ha sido descrita como un marcador confiable.

Históricamente, la Academia Americana de Pediatría ha recomendado la suplementación con vitamina D para la prevención de osteopenia. Aunque sus directrices han variado con el tiempo, actualmente se sugiere un aporte de 200 a 400 UI/día en neonatos, salvo que reciban fórmulas enriquecidas. De igual forma, se recomienda un adecuado suministro de calcio (150-200 mg/kg/día) y fósforo (75-140 mg/kg/día), manteniendo una proporción óptima de absorción. Este enfoque nutricional debe complementarse con estrategias que aseguren el aporte calórico necesario, especialmente en la primera semana de vida, y un seguimiento bioquímico periódico.

Pese a estos lineamientos, la evidencia aún es limitada respecto a qué factores clínicos, terapéuticos y bioquímicos influyen significativamente en el desarrollo de la EMO en contextos hospitalarios concretos. Por ello, el objetivo de este estudio fue identificar los factores asociados con el desarrollo de EMO en neonatos prematuros hospitalizados en una unidad de neonatología de tercer nivel, mediante un seguimiento clínico y bioquímico prospectivo desde el ingreso hasta la cuarta semana de vida. Este estudio representa un aporte relevante a la literatura regional, ya que ofrece evidencia contextualizada desde un entorno clínico ecuatoriano, donde los estudios epidemiológicos sobre EMO son prácticamente inexistentes. Sus resultados permitirán sustentar mejores estrategias preventivas y terapéuticas, orientadas a la detección temprana y al abordaje integral de esta enfermedad en una población neonatal particularmente vulnerable.

Materiales y métodos

Este estudio se llevó a cabo en la unidad de neonatología de un hospital de tercer nivel en Ecuador, con el objetivo de identificar los factores clínicos, bioquímicos y terapéuticos asociados con el riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea (EMO) en recién nacidos prematuros. Se trató de

un estudio de cohorte prospectivo - observacional, con seguimiento longitudinal desde el nacimiento hasta la cuarta semana de vida o hasta el alta hospitalaria. Los datos clínicos y bioquímicos fueron recopilados de forma sistemática y estandarizada durante el seguimiento hospitalario de cada neonato, según el protocolo previamente establecido.

Se incluyeron recién nacidos prematuros con edad gestacional menor a 34 semanas, ingresados en la unidad de neonatología. Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Los criterios de inclusión contemplaron: edad gestacional menor a 34 semanas, permanencia mínima de cuatro semanas hospitalizado o hasta el alta, y disponibilidad completa de registros clínicos y bioquímicos. Se excluyeron neonatos con fallecimiento antes de la cuarta semana de vida o con historias clínicas incompletas. La muestra final quedó conformada por 83 pacientes.

Los datos clínicos y bioquímicos fueron recolectados prospectivamente a través de una ficha estandarizada. Se registraron variables clínicas como edad gestacional, peso al nacer, duración de la hospitalización, comorbilidades, y medicamentos administrados (corticoides, diuréticos, metilxantinas, anticonvulsivantes). Además, se documentó la progresión del volumen de alimentación enteral (ml/kg/día) a los días 3, 7, 14 y 21, así como la duración de la nutrición parenteral. Se tomaron muestras de laboratorio a la cuarta semana de vida y previo al alta para determinar los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea (PTH).

Para el análisis estadístico, se clasificaron los neonatos en dos grupos: con EMO y sin EMO, en función de los criterios diagnósticos bioquímicos establecidos en la literatura (fosfatasa alcalina >500 UI/L, fósforo <5.6 mg/dL, PTH >100 pg/mL). Se aplicaron pruebas de asociación mediante tablas de contingencia y se calculó el riesgo relativo (Risk Ratio, RR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC95%) y valores de p, utilizando la prueba de Chi-cuadrado para determinar significancia estadística. Se consideró un valor de p < 0.05 como significativo. Los datos fueron procesados con el software estadístico R (versión 4.2), empleando paquetes especializados en análisis epidemiológico y modelado de datos.

Resultados

Fueron incluidos 83 recién nacidos prematuros con edad gestacional menor a 34 semanas. Un neonato fue excluido debido a fallecimiento antes de cumplir la cuarta semana de vida, impidiendo la obtención de datos bioquímicos requeridos para el diagnóstico de enfermedad metabólica ósea (EMO).

En la Tabla 1 se presentan las características generales de la muestra, incluyendo duración de la hospitalización, edad gestacional y peso al nacer. Estos datos constituyen la base descriptiva inicial para el análisis de asociaciones entre variables clínicas y la presencia de enfermedad metabólica ósea (EMO) en esta población neonatal. La recolección de esta información se realizó de forma prospectiva durante la hospitalización, mediante observación clínica directa y toma programada de muestras bioquímicas.

Tabla 1. Datos generales de los neonatos.

Variables	Promedio	Std.Dev	Median	Min	Q1	Q3	Max	CV
Días Hospitalizado	36,70	19,90	33	8	22	48	115	0,54
Edad Gestacional	31,47	2,12	32	26	30	33	34	0,07
Peso Al Nacer	1649,12	401,78	1640	805	1400	1900	2485	0,24

La estancia hospitalaria presentó un promedio de 36,70 días ($\pm 19,90$), con valores que oscilaron entre 8 y 115 días. La edad gestacional promedio fue de 31,47 semanas ($\pm 2,12$), mientras que el peso al nacer fue de 1649,12 gramos ($\pm 401,78$). Estos valores ofrecen un panorama clínico basal útil para interpretar las asociaciones posteriores.

En la tabla 2 se muestra el incremento de volumen enteral en ml/kg/día en los días 3, 7, 14 y 21 a los neonatos prematuros, y se evidencia la evolución progresiva a lo largo del tiempo.

Tabla 2. Incremento de volumen enteral en ml/kg/día en los días 3-7-14-21.

Variables	Mean	Std.Dev	Median	Min	Q1	Q3	Max	CV
LM_3DiaVolumenEnteral	5,35	8,81	0	0	0	8,8	52,1	1,65
LM_7VolumenEnteral	22,43	26,53	16	0	3,3	27,7	133	1,18
LM_14DiaVolumenEnteral	56,50	45,51	45	0	17,7	84,8	164	0,81
LM_21DiasVolumenEnteral	75,92	54,72	70,75	0	26,15	115,15	186	0,72

Entre los resultados más relevantes de la tabla se da a conocer que al tercer día de vida, el volumen enteral promedio era de 5,35 ml/kg/día, con una desviación estándar de 8,81 ml/kg/día. La mediana se ubicó en 0 ml/kg/día, reflejando que una

parte de la muestra no recibió alimentación enteral en esta etapa inicial. Al séptimo día, el volumen enteral promedio aumentó a 22,43 ml/kg/día, con una desviación estándar de 26,53 ml/kg/día. La mediana se ubicó en 16 ml/kg/día.

día. A los 14 días de vida, el volumen enteral administrado continuó en aumento, con un promedio de 56,50 ml/kg/día y una desviación estándar de 45,51 ml/kg/día. La mediana se desarrolló en 45 ml/kg/día. Y por último para el día 21, el volumen enteral alcanzó un promedio de 75,92 ml/kg/día, con una desviación estándar de 54,72 ml/kg/día. Esta progresión refleja una evolución nutricional sostenida durante el seguimiento hospitalario.

La Tabla 3 muestra la asociación entre distintos factores clínicos, bioquímicos y terapéuticos con la presencia de

enfermedad metabólica ósea (EMO) en recién nacidos prematuros. Para cada variable analizada, se presentan los Risk Ratio (RR), junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC95%), valores de p y chi cuadrado, a fin de determinar la significancia estadística de dichas asociaciones. Estos resultados permiten identificar cuáles factores de riesgo se asociaron de manera significativa con el diagnóstico de EMO, conforme al análisis estadístico previamente descrito en la metodología.

Tabla 3. Factores de riesgo de la enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros

PARÁMETRO EVALUADO	RISK Ratio (RR)	Intervalo de Confianza (IC)	Valor de p	Chi cuadrado
Edad Gestacional	0.84	0.75 - 0.94	0.003	8.015
Peso al Nacer	0.99	0.99 - 0.99	0.004	8.479
Días Hospitalizado	1.01	1.00 - 1.02	0.001	8.502
Volumen Enteral 14 días	0.99	0.98 - 0.99	0.008	7.821
Volumen Enteral 21 días	0.99	0.99 - 1.00	0.255	1.317
Calcio (PCM)	1.05	0.88 - 1.30	0.609	0.279
Calcio (PA)	0.87	0.63 - 1.21	0.404	0.672
PTH (PCM)	1.00	0.99 - 1.00	0.227	1.216
PTH (PA)	1.00	0.98 - 1.01	0.808	0.057
Fosfatasa Alcalina	1.00	1.00 - 1.00	0.000	10.494
Fósforo	0.97	0.84 - 1.12	0.733	0.116
Enterocolitis Necrosante	2.12	1.27 - 3.53	0.001	13.626
Corticoides	1.76	1.30 - 2.38	0.001	13.723
Enfermedad Hepática	1.33	0.99 - 1.78	0.115	2.763
Diuréticos	1.59	1.25 - 2.02	0.031	7.926
Metilxantinas	1.99	1.09 - 3.66	0.004	8.312
Anticonvulsivante	1.10	0.78 - 1.55	0.595	0.287

Fueron identificados diversos factores clínicos, nutricionales, bioquímicos y farmacológicos significativamente asociados con el riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea (EMO) en neonatos prematuros. Entre los factores clínicos, se observó que una mayor edad gestacional se relacionó con un menor riesgo de EMO (RR=0.84; IC95%: 0.75-0.94; p=0.003), lo que confirma el efecto protector de la maduración fisiológica sobre la mineralización ósea neonatal. De igual forma, el mayor peso al nacer se asoció con una disminución del riesgo (RR=0.99; IC95%: 0.99-0.99; p=0.004), a pesar de su proximidad al valor de referencia, lo que puede explicarse por la sensibilidad del análisis en una muestra homogénea.

En relación con el tiempo de hospitalización, se encontró que cada día adicional de estancia incrementó ligeramente el riesgo de EMO (RR=1.01; IC95%: 1.00-1.02; p=0.001), lo cual podría reflejar un mayor grado de complejidad clínica, inmovilidad prolongada o necesidad sostenida de soporte terapéutico en estos pacientes. Por otra parte, desde el enfoque nutricional, se evidenció que un mayor volumen de alimentación enteral a los 14 días de vida se asoció con una reducción del riesgo de EMO (RR=0.99; IC95%: 0.98-0.99; p=0.008), mientras que esta relación no fue significativa a

los 21 días, lo que sugiere que el momento temprano de la progresión alimentaria tiene un mayor impacto preventivo.

Desde el punto de vista bioquímico, los niveles elevados de fosfatasa alcalina se asociaron significativamente con un mayor riesgo de EMO (RR=1.00; IC95%: 1.00-1.00; p<0.001), reforzando su valor como marcador sensible de desmineralización ósea. En contraste, otros parámetros como calcio, fósforo y hormona paratiroidea no mostraron asociaciones estadísticamente significativas en esta muestra. A pesar de que el Risk Ratio de la fosfatasa alcalina se reportó como 1.00, el valor p altamente significativo (p < 0.001) indica una fuerte asociación entre niveles elevados de esta enzima y la presencia de enfermedad metabólica ósea. Esto puede explicarse por el carácter continuo del parámetro y su sensibilidad como marcador de desmineralización ósea, ampliamente respaldado en la literatura neonatal.

Desde el punto de vista clínico, la presencia de enterocolitis necrosante duplicó el riesgo relativo de EMO (RR=2.12; IC95%: 1.27-3.53). Asimismo, el uso de corticoides (RR=1.76; IC95%: 1.30-2.38), diuréticos (RR=1.59; IC95%: 1.25-2.02) y metilxantinas (RR=1.99; IC95%: 1.09-3.66) se

asociaron significativamente con un mayor riesgo de desarrollar EMO. No se evidenció relación significativa con el uso de anticonvulsivantes ni con la enfermedad hepática, aunque esta última mostró una tendencia no significativa. Estos resultados confirman la naturaleza multifactorial de la enfermedad

metabólica en neonatos prematuros y destacan la importancia de una vigilancia clínica estrecha, un abordaje nutricional individualizado y el monitoreo continuo de marcadores bioquímicos para reducir su incidencia y complicaciones asociadas.

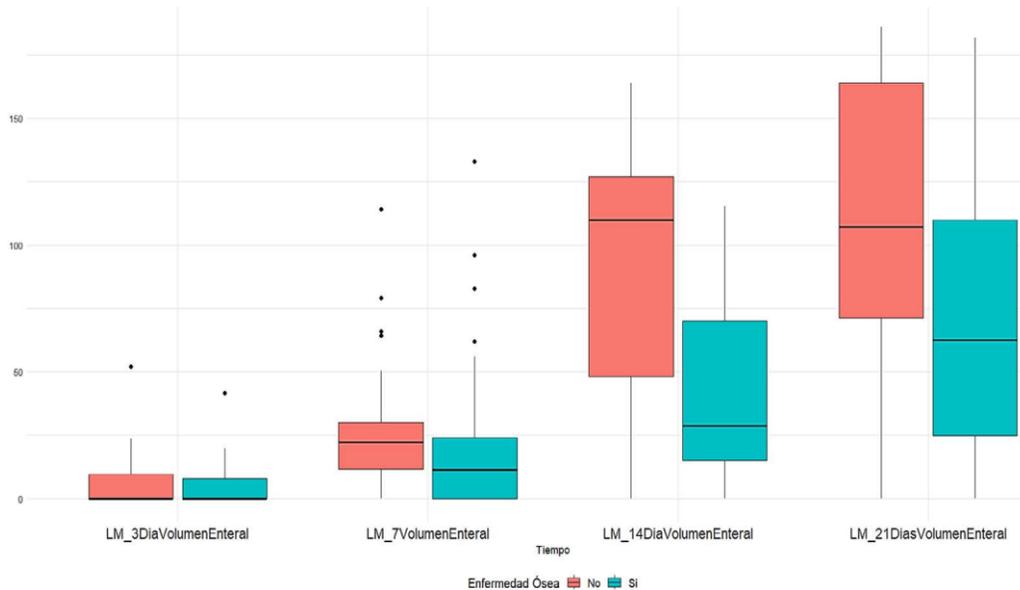


Gráfico 1. Diagrama de cajas comparativo de progresión en volumen de ingesta en ml/kg/día en relación con la EMO.
 *LM: Leche Materna

El gráfico 1 muestra una progresión dinámica del volumen de ingesta de leche materna en ml/kg/día y su relación con el desarrollo de la Enfermedad Metabólica Ósea (EMO) en recién nacidos prematuros. En las etapas tempranas (14 días), se observa una dispersión limitada y una mediana similar entre pacientes con y sin EMO, sugiriendo que los volúmenes iniciales de alimentación son relativamente homogéneos. Sin embargo, a medida que avanza el tiempo (hacia los 21 días), se aprecia una divergencia significativa: los pacientes sin EMO (representados en color turquesa) muestran una progresión más consistente y ascendente en el

volumen de ingesta, mientras que aquellos que desarrollan EMO (en color coral) presentan una variabilidad más amplia y una progresión menos uniforme. Esta diferencia sugiere que no solo el volumen total, sino también la regularidad en la progresión de la alimentación enteral, puede actuar como factor protector frente a la desmineralización ósea.

Por otro lado, el Gráfico 2 presenta los niveles de fosfatasa alcalina en los grupos con y sin EMO al inicio y final del seguimiento, mostrando valores notablemente más altos y variables en el grupo con enfermedad.

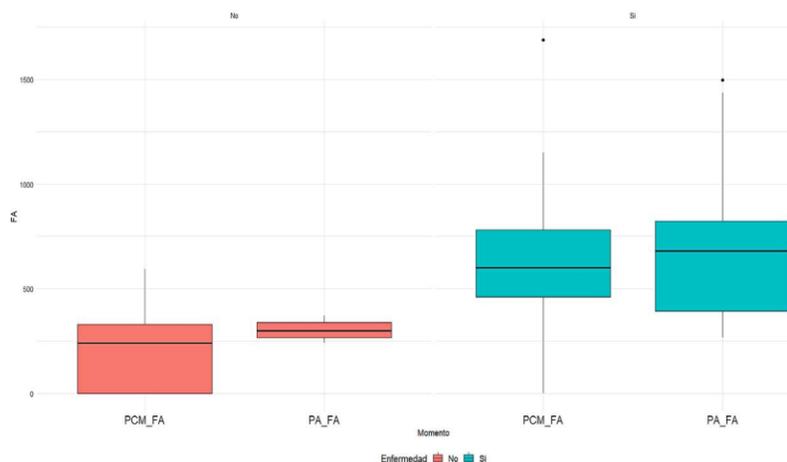


Gráfico 2. Diagrama de cajas comparativo de fosfatasa alcalina al inicio y al fin del estudio.
 *FA: Fosfatasa Alcalina, PA: Previo al Alta, PCM: Primer Control Metabólico.

En el grupo con enfermedad, representado en color turquesa, los valores de fosfatasa alcalina (FA) muestran una mayor dispersión y un rango más amplio, lo que sugiere una variabilidad en la respuesta metabólica de los neonatos afectados.

Además, se evidencia que los neonatos con enfermedad metabólica ósea presentan niveles significativamente más elevados de fosfatasa alcalina (FA), lo que podría estar asociado con un proceso de remodelación ósea exacerbado en respuesta a la insuficiencia de calcio, fósforo y vitamina D. La dispersión observada en los valores sugiere que la magnitud de la alteración metabólica varía entre los individuos, lo que resalta la necesidad de un monitoreo continuo de estos marcadores en la población neonatal. Estos hallazgos refuerzan la utilidad de la fosfatasa alcalina como marcador sensible en la detección de EMO y respaldan la necesidad de su seguimiento continuo durante la estancia hospitalaria.

Discusión

Los resultados obtenidos en esta cohorte prospectiva permiten establecer asociaciones relevantes entre ciertos factores clínicos, bioquímicos y terapéuticos y el riesgo de enfermedad metabólica ósea (EMO) en recién nacidos prematuros. Estos hallazgos son consistentes con la literatura internacional, pero aportan evidencia contextualizada en el ámbito latinoamericano, particularmente en Ecuador, donde los estudios sobre EMO son limitados.

Se identificó que una mayor edad gestacional se asocia de forma inversa con el riesgo de desarrollar EMO. Este hallazgo coincide con lo reportado por Sanousi et al. (2024), quienes evidenciaron que cada semana adicional de gestación reduce significativamente la incidencia de desmineralización ósea. En nuestro estudio, este efecto protector se cuantificó con un RR de 0.84, lo cual refuerza la importancia del grado de madurez esquelética al nacimiento como factor determinante. (14)

En cuanto al peso al nacer, este mostró una asociación significativa con el riesgo de EMO, lo que se alinea con investigaciones previas que reconocen al bajo peso como un predictor clave de osteopenia neonatal. Del mismo modo, se observó que la prolongación de la estancia hospitalaria incrementa el riesgo de enfermedad. Aunque este resultado podría relacionarse con complicaciones clínicas o mayor exposición a tratamientos agresivos, debe interpretarse como una asociación y no como una relación causal, dada la naturaleza no experimental del estudio. (14)

Desde el punto de vista bioquímico, la fosfatasa alcalina fue el marcador más fuertemente asociado con la presencia de EMO, lo que confirma su utilidad diagnóstica, como también lo han señalado García Carrillo y Lam (2024). Aunque los niveles de fósforo y calcio no mostraron asociaciones significativas en este estudio, su seguimiento sigue siendo fundamental en la monitorización integral del neonato prematuro. (15) (16)

El volumen de alimentación enteral progresiva, particularmente a los 14 días, actuó como un factor protector frente al desarrollo de EMO. Este hallazgo apoya lo descrito por Tijerina et al., quienes proponen que la nutrición enteral oportuna y adecuada favorece la mineralización ósea (17). Sin embargo, a los 21 días, esta asociación no se mantuvo estadísticamente significativa, lo cual sugiere que el momento inicial de la progresión nutricional puede tener un impacto más relevante. (18)

Entre los factores clínicos, la enterocolitis necrosante presentó una fuerte asociación con el riesgo de EMO (RR=2.12), así como también el uso de corticoides, diuréticos y metilxantinas. Estos tratamientos, si bien muchas veces imprescindibles en el manejo del neonato crítico, pueden interferir con la homeostasis ósea y deben ser utilizados con un enfoque de riesgo-beneficio cuidadosamente valorado.

A diferencia de estudios previos centrados en análisis retrospectivos o en poblaciones heterogéneas, este estudio prospectivo aporta solidez en la temporalidad de los datos y permite una vigilancia activa de las variables en contexto clínico real. Sin embargo, no se deben interpretar los resultados como relaciones causales, ya que el diseño observacional solo permite establecer asociaciones.

En conjunto, los resultados subrayan la necesidad de estrategias preventivas que incluyan una planificación nutricional progresiva y un seguimiento clínico y bioquímico estrecho. La progresión del volumen de ingesta en ml/kg/día debe ser cuidadosamente ajustada para garantizar un equilibrio entre la mineralización ósea adecuada y la tolerancia digestiva, particularmente en esta población vulnerable.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio de cohorte prospectivo evidencian que la enfermedad metabólica ósea (EMO) en neonatos prematuros está asociada con múltiples factores clínicos, bioquímicos y terapéuticos. Variables como la menor edad gestacional, el bajo peso al nacer, la prolongación de la hospitalización y una progresión limitada en el volumen de alimentación enteral a los 14 días se relacionaron con un mayor riesgo de desarrollar EMO.

Desde el punto de vista clínico, condiciones como la enterocolitis necrosante, el uso de corticoides, diuréticos y metilxantinas mostraron una asociación significativa con el riesgo de enfermedad, lo que resalta la importancia de una evaluación integral del tratamiento farmacológico en esta población. Bioquímicamente, los niveles elevados de fosfatasa alcalina constituyeron un marcador confiable de riesgo, consolidando su valor como herramienta diagnóstica y de seguimiento.

Estos resultados subrayan la naturaleza multifactorial de la EMO en prematuros y destacan la importancia de intervenciones preventivas centradas en el soporte nutricional temprano, el monitoreo sistemático de

marcadores bioquímicos y la racionalización del uso de fármacos que puedan alterar el metabolismo óseo. Si bien el diseño prospectivo fortalece la validez temporal de las asociaciones observadas, futuras investigaciones multicéntricas con mayor tamaño muestral y control de variables serán necesarias para confirmar estos hallazgos y avanzar en la formulación de guías clínicas basadas en evidencia en el contexto latinoamericano.

Contribución de los autores

Carmen Dick Zambrano: Conceptualización, Metodología, Investigación, Redacción, análisis formal, depuración y validación de datos - Borrador original. **Silvana Heredia Flores:** Conceptualización, Metodología, Investigación, Redacción, análisis formal, depuración y validación de datos - Borrador original. **Johanna Acosta Cardenas:** Revisión bibliográfica, Recolección de datos clínicos, Revisión crítica del manuscrito. **Gino Domínguez Ávila:** Software, Análisis estadístico, Interpretación de datos.

Declaración ética

Este estudio fue realizado en cumplimiento de los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki y las normativas éticas nacionales e internacionales aplicables. La investigación fue aprobada por el Departamento de Investigación del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert. Se obtuvo consentimiento informado por parte de los representantes legales de todos los neonatos incluidos en el estudio.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos utilizados y analizados durante este estudio están disponibles previa solicitud razonable al autor correspondiente. Dado que los datos incluyen información clínica sensible de pacientes neonatales, su acceso está restringido por motivos de confidencialidad institucional.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este manuscrito.

Financiamiento

Este trabajo no recibió financiamiento de fuentes externas.

Referencias bibliográficas

1. Perrone M, Casirati A, Stagi S, Amato O, PP, Liotto N, Mosca F. Incidencia y factores de riesgo de la enfermedad ósea metabólica en una cohorte de prematuros. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*. 2022; p. 23.
2. Galvis-Blanco SJ, Duarte-Bueno LM, Villarreal-Gómez A, Niño-Tovar MA, Africano-León ML, Ortega-Sierra OL. Enfermedad ósea metabólica del prematuro: revisión de tema. *Medicas UIS*. 2022.
3. Wang J, Zhao Q, Chen B, Sun J, Huang J, Meng J, et al. Factores de riesgo de enfermedad ósea metabólica de la prematuridad: Un metaanálisis. *PLoS One*. 2022.

4. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballeda J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, CM. Enfermedad ósea metabólica de la prematuridad: factores de riesgo y resultados a corto plazo asociados. *Nutrients*. 2020.
5. Peralta CS. Frecuencia de Enfermedad Ósea Metabólica en el Recién Nacido Prematuro en la sala de UCIN en un hospital de tercer nivel. Tesis Doctoral. Mexico: Universidad Nacional Autónoma de México ; 2023.
6. Suárez-Mantilla S, Pineda A, Mendoza-Rojas VC. Enfermedad metabólica ósea en prematuro. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2025.
7. Llorente Pelayo S. Regulación del fósforo en el recién nacido prematuro y su papel en la enfermedad metabólica ósea de la prematuridad. *UCrea*. 2024.
8. Ruiz E, Piamonte D, Gómez D, Martínez L, Vera L. Incidencia de enfermedad metabólica ósea en neonatos con menos de 32 semanas de gestación en el Hospital Universitario de Santander en Colombia. *Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud*. 2024.
9. Román Fernández A, González Barreda C, León Carretero S, Gómez Ávila J, Rodríguez Revuelta MJ, Granero Asencio M. Análisis descriptivo del metabolismo fofocálcico en recién nacidos prematuros>
10. García-Giraldo AM, Vargas-Uricoechea H, Potosi-García JA, Santiago-Ausecha DR. Prevalencia de bajos niveles de vitamina D en pacientes con osteopenia y osteoporosis. Popayán, Colombia. *Universidad y Salud*. 2021.
11. Mayen J, Maguey E, Soto L. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. *Acta Pediátrica de México*. 2022.
12. Pelayo SL. Regulación del fósforo en el recién nacido prematuro y su papel en la enfermedad metabólica ósea de la prematuridad. España: Universidad de Cantabria; 2024.
13. Marín S. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. *Rev Esp Endocrinol Pediatría*. 2022.
14. El Sanousi A. Enfermedad ósea metabólica del prematuro y enterocolitis por proteínas de leche de vaca: un caso inusual. *Internacional de Casos Clínicos*. 2024.
15. García Carrillo Z. Factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Pachuca en los años 2021-2022. Informe de Especialidad en Pediatría. México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; 2022.
16. Lam DJ. Epidemiología de la Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Tesis Doctoral. Mexico: Universidad Nacional Autónoma de México; 2024.
17. Tijerina GT, Hernández ED, Skvirsky DO, Berumen LE, Nova SR. Descripción de los esquemas de inicio de la alimentación enteral en el recién nacido pretérmino en un hospital privado de tercer nivel. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*. 2021.

18. 0919740415 en neonatos sometidos a nutrición enteral.
Revisión de la literatura. Dilemas contemporáneos:
Educación, Política y Valores. 2023.



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Dick Zambrano Carmen Nathaly**, con C.C: #0919740415 autor/a del trabajo de titulación: **“Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de neonatología en Ecuador”** previo a la obtención del título de **Neonatóloga** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 10 de junio de 2025

f. _____

Dick Zambrano Carmen Nathaly
C.C0919740415

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Heredia Flores Silvana Morayma**, con C.C: # 1206111302 autor/a del trabajo de titulación: **“Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de neonatología en Ecuador”** previo a la obtención del título de **Neonatóloga** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 10 de junio de 2025

f. _____

Heredia Flores Silvana Morayma
C.C: 1206111302

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea en neonatos prematuros en una unidad de neonatología en Ecuador	
AUTORA:	Dick Zambrano Carmen Nathaly Heredia Flores Silvana Morayma	
REVISOR/TUTOR:	Acosta Cárdenas Johanna Marcela	
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil	
FACULTAD:	Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud	
CARRERA:	Especialización en Neonatología	
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Neonatología	
FECHA DE PUBLICACIÓN:	10 de junio del 2025	No. DE PÁGINAS: 8
ÁREAS TEMÁTICAS:	Neonatología, Pediatría, Ciencias de la Salud	
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Prematurez; Enfermedad metabólica ósea; Neonatología; Parathormona; Fosfatasa alcalina	
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>La enfermedad metabólica ósea (EMO) es una condición frecuente en recién nacidos prematuros, con una incidencia que oscila entre el 16 % y el 60 %, dependiendo del peso al nacer. Diversos factores, como la inmovilización prolongada, la nutrición parenteral y el síndrome de malabsorción intestinal, han sido implicados en su desarrollo. En este estudio, realizado en la unidad de neonatología de un hospital de tercer nivel, se evaluaron prospectivamente los factores clínicos, bioquímicos y terapéuticos asociados con la presencia de EMO en una cohorte de recién nacidos prematuros con edad gestacional menor a 34 semanas. El diseño fue observacional de cohorte prospectiva con seguimiento longitudinal, mediante recolección de datos clínicos y bioquímicos desde el ingreso hasta la cuarta semana de vida o el alta hospitalaria. Los resultados mostraron que cada semana adicional de gestación se asoció con una reducción significativa del riesgo de EMO (RR=0.84; IC95%: 0.75-0.94; p=0.003), mientras que cada día adicional de hospitalización incrementó el riesgo en un 1 % (RR=1.01; IC95%: 1.00-1.02; p=0.001). Un mayor peso al nacer se comportó como factor protector (RR=0.99; IC95%: 0.99-0.99; p=0.004), al igual que un mayor volumen de alimentación enteral a los 14 días (RR=0.99; IC95%: 0.98-0.99; p=0.008). Desde el enfoque bioquímico, se identificó una asociación significativa entre niveles elevados de fosfatasa alcalina y EMO (RR=1.00; IC95%: 1.00-1.00; p<0.001); pese a su valor aparentemente neutro, su precisión estadística y respaldo clínico confirman su relevancia como marcador sensible. Además, condiciones clínicas como enterocolitis necrosante (RR=2.12; IC95%: 1.27-3.53; p=0.001), uso de corticoides (RR=1.76; IC95%: 1.30-2.38; p=0.001), diuréticos (RR=1.59; IC95%: 1.25-2.02; p=0.031) y metilxantinas (RR=1.99; IC95%: 1.09-3.66; p=0.004) incrementaron significativamente el riesgo de desarrollar esta complicación.</p>	
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR:	Teléfono: 0991802802 0981184366	E-mail: carmen.dick@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Kittyke Kittyle Marisol Irene	
	Teléfono: 0999618703	
	E-mail: marisol.kittyle@cu.ucsg.edu.ec	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		