

Prevalencia de osteopenia del prematuro antes y después de la implementación de una estrategia temprana de manejo fosfocálcico

María P. Carrascal Gutiérrez^a , María C. Janis^a, Pablo H. Brener Dik^a , María F. Galletti^a , Gonzalo L. Mariani^a 

RESUMEN

Introducción. Con el uso de la nutrición parenteral agresiva en recién nacidos de muy bajo peso, se detectaron alteraciones del metabolismo fosfocálcico. En 2016 se implementó una estrategia de prevención a través del monitoreo fosfocálcico y su suplementación temprana. El objetivo fue estudiar si esta estrategia disminuye la prevalencia de osteopenia e identificar factores de riesgo asociados.

Población y métodos. Estudio cuasiexperimental que comparó la prevalencia de osteopenia entre dos grupos: uno después de implementar la estrategia de monitoreo y suplementación fosfocálcica (01/01/2017-31/12/2019), y otro previo a dicha intervención (01/01/2013-31/12/2015).

Resultados. Se incluyeron 226 pacientes: 133 pertenecen al período preintervención y 93 al posintervención. La prevalencia de osteopenia global fue del 26,1 % (IC95% 20,5-32,3) y disminuyó del 29,3 % (IC95% 21,7-37,8) en el período preintervención al 21,5 % (IC95% 13,6-31,2) en el posintervención, sin significancia estadística ($p = 0,19$). En el análisis multivariado, el puntaje NEOCOSUR de riesgo de muerte al nacer, recibir corticoides posnatales y el período de intervención se asociaron de manera independiente a osteopenia. Haber nacido luego de la intervención disminuyó un 71 % la probabilidad de presentar fosfatasa alcalina >500 UI/L independientemente de las restantes variables incluidas en el modelo.

Conclusión. La monitorización y suplementación fosfocálcica precoz constituye un factor protector para el desarrollo de osteopenia en recién nacidos con muy bajo peso al nacer.

Palabras clave: osteopenia; recién nacido prematuro; calcio; fósforo; recién nacido de muy bajo peso.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03001>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03001.eng>

Cómo citar: Carrascal Gutiérrez MO, Janis MC, Brener Dik PH, Galletti MF, Mariani GL. Prevalencia de osteopenia del prematuro antes y después de la implementación de una estrategia temprana de manejo fosfocálcico. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(1):e202303001.

^aDepartamento de Pediatría, Servicio de Neonatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María P. Carrascal Gutiérrez: maria.carrascal@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-1-2023

Aceptado: 9-5-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los avances en la atención perinatal han aumentado la supervivencia de los recién nacidos pretérmino (RNPT) con muy bajo peso al nacer (MBPN), dando lugar al desafío de alcanzar el egreso hospitalario libre de secuelas.^{1,2} En los RNPT las reservas de calcio (Ca) y fósforo (P) son escasas, y luego del nacimiento resulta difícil alcanzar el aporte adecuado por diversas causas: la demora en alcanzar la alimentación enteral completa, el contenido de minerales insuficiente en la leche humana (LH), la inmadurez intestinal que limita la absorción y el aporte limitado de minerales en la nutrición parenteral (NP).³⁻⁷ Estas situaciones favorecen el desarrollo de la osteopenia del prematuro (OP).^{8,9} La prevalencia es del 20 % al 30 % en nacidos de MBPN y del 50 % al 60 % en nacidos con peso <1000 gramos.^{5,10} Los factores de riesgo (FR) asociados incluyen bajo peso al nacer (BPN), administración prolongada de NP, administración de corticoides posnatales, xantinas, furosemida y alteraciones en el metabolismo de la vitamina D.¹⁰⁻¹²

La restricción de crecimiento posnatal continúa siendo frecuente a pesar de las recomendaciones que combinan NP “agresiva” (aporte de macronutrientes desde el primer día de vida) con el suministro temprano de LH.¹³⁻¹⁷ Al implementar estas recomendaciones, se observó una alta prevalencia de hipofosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia durante la primera semana de vida.^{18,19} Esta condición fue descrita como síndrome de realimentación,¹⁸⁻²¹ relacionada al aporte insuficiente de Ca y P, y se ha sugerido que favorecería la evolución hacia la osteopenia del prematuro.²²

En 2016, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Italiano de Buenos Aires, se realizó una modificación al soporte nutricional: se inició el aporte de Ca y P desde el nacimiento, a través de una NP estándar, y se monitorizaron sus valores séricos durante las primeras 48 horas de vida. Al optimizar el aporte de minerales, disminuiría el síndrome de realimentación.^{5,23,24} La hipótesis de este trabajo fue que, al prevenir el trastorno fosfocálcico en las primeras 2 semanas de vida, además disminuiría la prevalencia de OP. El objetivo primario del estudio fue comparar la prevalencia de OP entre dos grupos de RNPT con MBPN que recibieron NP precoz, diferenciados por la suplementación y monitoreo temprano de Ca y P. Los objetivos secundarios fueron comparar la prevalencia de hipofosfatemia/hipercalcemia tempranas

y el requerimiento de corrección con fosfato intravenoso (IV) entre ambos grupos, e identificar FR asociados a OP.

MÉTODOS

Tipo de estudio y diseño: estudio tipo antes-después, que comparó la prevalencia de OP entre dos grupos de RNPT con MBPN que recibieron NP precoz y “agresiva”, diferenciados por la suplementación y monitoreo precoz de Ca y P durante su internación en la UCIN. Los nacidos entre el 01 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015 constituyeron el grupo preintervención, y los nacidos entre el 01 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019, el grupo posintervención.

Población de estudio: se incluyeron todos los RNPT con MBPN. Se excluyeron pacientes derivados de otras instituciones, portadores de malformaciones congénitas, los fallecidos durante las 4 primeras semanas posnatales y aquellos nacidos durante 2016 por ser el tiempo en que ambas estrategias pudieron superponerse.

Intervención: todos los pacientes incluidos iniciaron NP desde su ingreso a la UCIN; se indicó alimentación enteral con LH apenas estuviera disponible. La institución no cuenta con banco de LH. En el período preintervención, se utilizaba NP de inicio sin agregado de Ca y P, continuando con NP individualizada. En el período posintervención, la NP de inicio contenía 48 mg/kg de Ca y 38 mg/kg de P (relación 1:1 molar). Se aseguró abastecimiento permanente de las bolsas de NP, se comunicó el cambio al equipo a cargo del cuidado de estos pacientes, se estandarizó el monitoreo de Ca y P, y se consensuó el requerimiento de correcciones. Luego de un período de *wash-out* de un año, la nueva estrategia nutricional se convirtió en una práctica habitual.

Variable primaria de resultado: OP definida como valor de fosfatasa alcalina (FAL) >500 UI/L en cualquier momento previo al alta (solicitado según criterio clínico).

Variables estudiadas: tiempo del primer valor de fosfatemia, el valor de fosfatemia más bajo y de calcemia más alto, requerimiento de suplementación y de correcciones rápidas de fosfato, valor de FAL.

Se definió hipercalcemia como un valor de calcio iónico >1,35 mmol/l e hipofosfatemia como un valor <4 mg/dl, siendo grave con valores < 2 mg/dl.

Se recabaron variables demográficas y/o relacionadas a la evolución clínica, como

peso al nacer, BPN, edad gestacional (EG), puntaje NEOCOSUR (probabilidad de muerte neonatal, puntaje de 0 a 1: donde 1 es la máxima probabilidad),²⁵ sepsis, enterocolitis necrotizante (ECN) (grados de Bell 2/3), hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP) (requerimiento de oxígeno a las 36 semanas), administración posnatal de corticoides, de xantinas y furosemida, y duración de NP.

Análisis de resultados

Se presentaron las medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas según distribución. Se reportaron los resultados de variables dicotómicas con medidas de frecuencia. Se compararon variables continuas con la prueba t o Mann Whitney según distribución, y variables categóricas con la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher según supuestos.

Se evaluó la hipótesis nula de igualdad en la prevalencia de OP entre ambos grupos. Se realizó análisis univariado comparando las restantes variables entre ambos grupos. Para identificar FR asociados a OP, se analizó análisis bivariado comparando dos grupos según hayan

presentado o no el resultado primario. Para ajustar por potenciales confundidores, se utilizó análisis multivariable de regresión logística. Se incluyeron como variables de ajuste aquellas surgidas del análisis univariado ($p < 0,05$) y/o reportadas en la literatura como asociadas a OP. Se escogió el modelo que mejor explicaba los resultados sobre la base de sendas pruebas posestimación: pseudo R², bondad de la prueba, curva ROC del modelo. Se presentó el OR crudo y ajustado con su intervalo de confianza del 95 % y su p valor. Se consideró como estadísticamente significativo todo p valor menor a 0,05. Se utilizó el programa STATA 13 para el análisis.

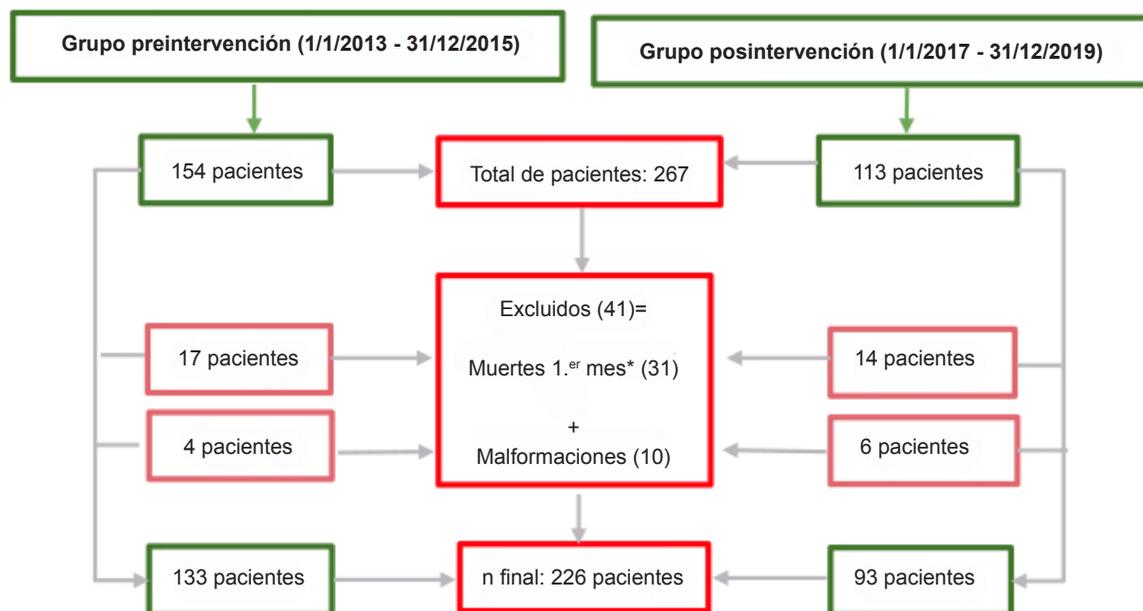
Se realizó un muestreo consecutivo no probabilístico por conveniencia, sin cálculo de tamaño muestral, analizando el 100 % de los RNPT MBPN que cumplían criterios de inclusión, nacidos en cada uno de los períodos.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación.

RESULTADOS

Durante los períodos estudiados, nacieron 267 pacientes con MBPN. Se incluyeron un total de 226 pacientes (Figura 1). Se excluyeron 41 pacientes por no cumplir criterios de inclusión.

FIGURA 1. Flujograma de pacientes



* Causas de mortalidad en orden de frecuencia: sepsis, enterocolitis o perforación intestinal, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, hidrotórax.

La media de EG fue $29,6 \pm 2,4$ semanas y la mediana de PN 1138 gramos (945-1330). En la *Tabla 1* se detallan las características demográficas y basales; se muestra como única diferencia la administración de corticoides posnatales.

Las variables relacionadas al metabolismo fosfocálcico y a la evolución clínica se observan en la *Tabla 2*. Las muestras para medición

de FAL fueron tomadas con una mediana de 4 semanas y rango intercuartílico (RIC) de 3-6 (preintervención: mediana de 4 semanas y RIC 3-6; posintervención, mediana de 5 semanas y RIC 3-7). La mediana de FAL del total de la población estudiada fue 397 UI/L (306-517). El percentil 75, cuyo cálculo se realizó para evaluar la plausibilidad biológica del punto de corte seleccionado, fue de 517 UI/L. La prevalencia

TABLA 1. Variables demográficas y basales asociadas a osteopenia según períodos

Variable	Período preintervención n = 133	Período posintervención n = 93	p valor
EG (semanas), media (DE)	29,7 (2,3)	29,6 (2,3)	0,88*
PN (gramos), mediana (RIC)	1170 (960-1345)	1095 (920-1310)	0,15**
Bajo peso al nacer, n (%)	46 (34,6)	31 (33,3)	0,84***
Sexo masculino, n (%)	68 (51)	43 (46)	0,47***
Puntaje NEOCOSUR, mediana (RIC)	0,13 (0,05-0,29)	0,11 (0,04-0,35)	0,93**
GC posnatales, n (%)	17 (12,8)	23 (24,7)	0,021***
Cafeína, n (%)	102 (76,7)	69 (74,2)	0,67***
Furosemda, n (%)	51 (38,3)	37 (39,8)	0,83***
Días de NP, mediana (RIC)	10 (8-14)	13 (8-19)	0,12**

EG: edad gestacional; PN: peso de nacimiento; GC: glucocorticoides; NP: nutrición parenteral; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; n: número.

* Prueba t.

** Mann-Whitney.

*** Chi-cuadrado.

TABLA 2. Variables asociadas al metabolismo fosfocálcico y a evolución clínica según períodos

Variable	Período preintervención n = 133	Período posintervención n = 93	p valor
Metabolismo fosfocálcico			
FAL >500, n (%)	39 (29,3)	20 (21,5)	0,19***
FAL, mediana (RIC)	385 (303-529)	404 (314-483)	0,89**
1.ª medición de P en días de vida, mediana (RIC)	2 (1-4)	1 (0-1)	<0,001**
Menor P en mg/dl, mediana (RIC)	2,8 (2-3,6)	3,3 (2,9-3,6)	<0,001**
Mayor Cai en mMol/ml, mediana (RIC)	1,43 (1,37-1,53)	1,47 (1,41-1,54)	0,051**
Hipercalemia Cai >1,35, n (%)	109 (82)	90 (96,7)	<0,001
Hipofosfatemia <4 mg/dl, n (%)	107 (80,4)	83 (89,2)	0,08***
Hipofosfatemia grave <2 mg/dl, n (%)	27 (20,3)	1 (1,08)	<0,001****
Corrección rápida de P, n (%)	19 (14,3)	0 (0)	<0,001****
Complemento de P, n (%)	92 (69)	67 (72)	0,64***
Morbilidades asociadas a evolución clínica			
DBP, n (%)	30 (22,5)	29 (31,1)	0,14***
HIV, n (%)	21 (15,8)	18 (19,3)	0,48***
Sepsis, n (%)	23 (17,3)	23 (24,7)	0,17***
ECN, n (%)	5 (3,8)	12 (12,9)	0,02 ****

P: fósforo; Cai: calcio iónico; FAL: fosfatasa alcalina; DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular; ECN: enterocolitis necrotizante; RIC: rango intercuartílico; n: número.

* Prueba t.

** Mann-Whitney.

*** Chi-cuadrado.

**** Fisher.

de OP global fue del 26,1 % (IC95% 20,5-32,3), y con el 99 % (n = 58) de las muestras FAL >500 UI/L obtenidas luego de las 3 semanas de vida, mientras que en el subgrupo de RN <1000 gramos fue del 45,2 % (IC95% 33,5-57,3). En el período preintervención, fue del 29,3 % (IC95% 21,7-37,8); disminuyó en el posintervención al 21,5 % (IC95% 13,6-31,2). En el subgrupo de RN <1000 gramos, descendió del 52,6 % (IC95% 36,5-68,1) al 37,8 % (IC95% 23,5-54,7). Estas diferencias no resultaron con significancia estadística para ambos estratos. El valor mínimo de fosfatemia, la prevalencia de hipofosfatemia grave y el requerimiento de correcciones rápidas de P presentaron diferencias significativas, al igual que la diferencia en los días transcurridos hasta la primera medición de fosfatemia, favoreciendo al grupo posintervención. En cuanto a las morbilidades neonatales relacionadas con la prematuridad, no hubo diferencias entre los grupos en DBP, HIC y sepsis. Se observó un aumento significativo de ECN en el segundo período.

La *Tabla 3* muestra los resultados del análisis univariado según la presencia o no de OP. Los pacientes que la presentaron resultaron más pequeños e inmaduros, y tenían un mayor riesgo

basal de muerte. El grupo de pacientes con OP recibió más corticoides, diuréticos, NP durante un período más prolongado y tuvo mayor incidencia de sepsis tardía y ECN. Los valores de calcemia, fosfatemia y el requerimiento de correcciones rápidas de P resultaron estadísticamente diferentes.

Finalmente, se realizó un análisis multivariable por regresión logística (*Tabla 4*). El riesgo de muerte basal (puntaje NEOCOSUR), recibir corticoides posnatales y el período de nacimiento se asociaron de manera independiente a OP. Haber nacido durante el período posintervención disminuyó un 71 % la probabilidad de presentar FAL >500 UI/L, independientemente de las restantes variables del modelo. En la *Figura 2* se observa la curva ROC correspondiente.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que, en RNPT de MBPN que reciben NP "agresiva", la implementación de suplementación y monitoreo cercano de calcio y fósforo constituye un factor protector para el desarrollo de OP en RN con MBPN. Esta es una complicación frecuente en la población estudiada con prevalencia variable según la EG y PN, siendo más afectados los nacidos menores

TABLA 3. Análisis univariado según presencia de resultado primario (fosfatasa alcalina >500 UI/L)

Variable / FAL >500	No (n = 167)	Sí (n = 59)	p valor
EG sem., mediana (RIC)	30 (29-32)	29 (27-30)	<0,001**
PN gramos, mediana (RIC)	1205 (1005-1355)	940 (800-1125)	<0,001**
Bajo peso al nacer, n (%)	55 (33 %)	22 (37,3 %)	0,54***
Sexo masculino, n (%)	78 (46,7 %)	33 (56 %)	0,22***
Puntaje NEOCOSUR, mediana (RIC)	0,08 (0,03-0,23)	0,36 (0,14-0,7)	<0,001**
GC posnatales, n (%)	17 (10,2 %)	23 (39 %)	<0,001***
Cafeína, n (%)	121 (72,5 %)	50 (84,7 %)	0,06***
Furosemida, n(%)	50 (30 %)	38 (64,4 %)	<0,001***
Días de NP, mediana (RIC)	10 (7-14)	16 (10-27)	<0,001**
Menor P en mg/dl, mediana (RIC)	3,2 (2,7-3,9)	2,7 (2-3,1)	<0,001**
Mayor Cai en mMol/ml, mediana (RIC)	1,43 (1,38-1,53)	1,5 (1,41-1,57)	0,008**
Hipofosfatemia grave <2 mg/dl, n (%)	15 (9 %)	13 (22 %)	0,009***
Corrección rápida de P, n (%)	9 (5,4 %)	10 (17 %)	0,006***
Sepsis tardía, n (%)	23 (13,7 %)	23 (39 %)	<0,001***
ECN, n (%)	8 (4,8 %)	9 (15,2 %)	0,018****
Período POST, n (%)	73 (43,7 %)	20 (33,9 %)	0,19***

EG: edad gestacional; PN peso de nacimiento; GC: glucocorticoides; NP: nutrición parenteral; ECN: enterocolitis necrotizante; P: fósforo; Cai: calcio iónico; RIC: rango intercuartilico; n: número.

* prueba t.

** Mann-Whitney.

*** chi-cuadrado.

**** Fisher.

TABLA 4. Modelos univariado y multivariado. Probabilidad de presentar fosfatasa alcalina >500 UI/L

Variable	Univariado OR (IC95%)	Univariado p valor	Multivariado ORa (IC95%)	Multivariado p valor
Puntaje NEOCOSUR	56,9 (15-213)	0,001	46,3 (9-221)	0,001
Hipofostatemia grave (P <2 mg/dl)	2,8 (1,2-6,4)	0,01	0,9 (0,28-2,85)	0,87
NP días	1,06 (1,02-1,08)	0,001	1,03 (0,99-1,05)	0,10
GC posnatales	5,6 (2,7-11,6)	0,001	3,8 (1,3-10,8)	0,01
ECN	3,6 (1,3-9,7)	0,013	1,22 (0,28-5,3)	0,78
Período posintervención	0,66 (0,35-1,22)	0,19	0,29 (0,12-0,7)	0,006

n = 225; pseudo *R*² = 0,26; *p* = 0,001; bondad del modelo, goodness of fit (GOF) *p* = 0,6 (prueba de Hosmer-Lemeshow); área curva ROC del modelo = 0,82.

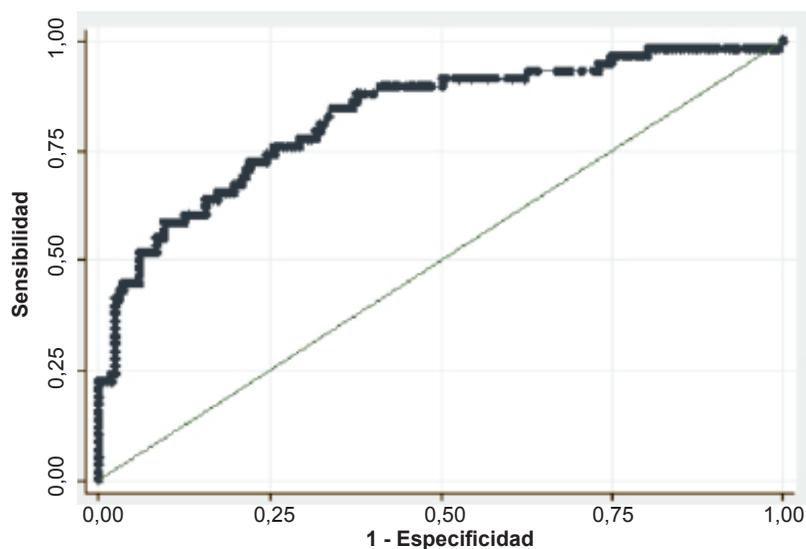
OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; NP: nutrición parenteral; GC: glucocorticoides; ECN: enterocolitis necrotizante.

de 28 semanas y con PN <1000 gramos.^{9,12,20} Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura, tanto en la población global como en los RNPT <1000 gramos. Si bien luego de la intervención esta disminución no resultó estadísticamente significativa, es posible que el tamaño muestral no contara con el poder suficiente. Por otra parte, en el modelo multivariable se observa que haber nacido en el período posintervención resultó ser un factor protector para OP en forma independiente de las otras variables incluidas. Estos hallazgos podrían tener un impacto clínico muy relevante.

Un aspecto para destacar es el valor definido como diagnóstico de OP. El 90 % de la FAL en sangre es producida por el hueso. Es capaz de

reflejar el recambio óseo y es utilizada como parámetro de mineralización.^{26,27} Aunque algunos autores utilizaron puntos de corte mayores (700-800 UI/L),²⁸ un reciente estudio reporta que el valor 500 UI/L tiene un 100 % de sensibilidad y un 80 % de especificidad.⁵ El percentil 75 de FAL resultó ser 517 UI/L, lo cual le da plausibilidad biológica al punto de corte seleccionado.

La asociación entre aporte fosfocálcico y desarrollo de OP aún es motivo de debate. Algunos autores informan la relación existente entre el aporte deficiente de estos micronutrientes durante las primeras 8 semanas de vida y el desarrollo de OP en RN con EG <30 semanas y con extremo BPN.¹ La presencia de hipofostatemia es uno de los marcadores más

FIGURA 2. Curva ROC del modelo multivariado

Área bajo la curva ROC del modelo = 0,82.

tempranos de alteración en el metabolismo fosfocálcico que puede relacionarse con el desarrollo de OP y puede ocurrir desde edades tempranas de la vida posnatal.¹² En este estudio se observa que el aporte temprano de minerales se asoció a menor hipofosfatemia con requerimiento de corrección, lo que pudo contribuir a la disminución de la OP.

Los valores de calcemia resultaron mayores en el grupo posintervención. Esto podría deberse a la administración temprana de Ca en la NP desde el día del nacimiento y a que las dosis administradas podrían exceder las necesidades de esta etapa.

Las características basales de ambos grupos fueron similares, excepto en el uso de corticoides posnatales, por lo cual resultaron comparables. Es conocido el efecto nocivo de los corticoides sobre la mineralización del hueso en los RNPT y se pudo mostrar asociación independiente con la OP.²⁹⁻³¹ No obstante, se observó una tendencia a la disminución de la OP en el grupo posintervención, que podría haber sido más acentuada sin la diferencia en la práctica de administración de corticoides posnatales. No observamos diferencias significativas en morbilidades asociadas a la prematuridad, excepto una mayor incidencia de ECN en el grupo posintervención. Esta complicación prolonga los días de NP y retrasa el avance de la alimentación enteral, llevando a un estado de mayor riesgo de OP. Aun así, el grupo posintervención presentó menor prevalencia de OP a pesar de haber presentado en mayor proporción este FR. Esto apoya la importancia de la suplementación precoz con Ca y P como intervención preventiva para OP.

En el análisis univariado, los pacientes con diagnóstico de OP eran más inmaduros y pequeños, además de presentar mayor riesgo de muerte de acuerdo con el puntaje NEOCOSUR. También, presentaron mayor frecuencia de uso de corticoides posnatales, diuréticos, días de NP, sepsis tardía, menores valores de fosfatemia y mayores valores de calcemia. Todos estos factores han sido asociados al desarrollo de OP.¹⁰⁻¹² En el análisis multivariable, encontramos que pertenecer al grupo posintervención actuó como factor protector para padecer OP. Por el contrario, como FR independientes encontramos el uso de corticoides posnatales y la estimación de gravedad basal. Estos resultados son especialmente alentadores si se tiene en cuenta que un cambio de conducta, como la

suplementación y monitorización de Ca y P desde las primeras horas de vida, podría influir en la evolución clínica y el desarrollo de comorbilidad a largo plazo.

El estudio tiene ciertas limitaciones. Hay prácticas y resultados de la evolución clínica asociados a las variables de interés que podrían haberse modificado en el período de estudio, como el uso de ventilación no invasiva, cuidados del neurodesarrollo, etc. Estas variables no fueron recabadas, por lo que no se puede analizar su impacto. Otra limitación sería el momento en el que se midió el mayor valor de FAL; algunos autores consideran como valor predictor la medición en la tercera semana de vida; otros consideran que lo oportuno sería entre las 4 y 8 semanas de vida.^{22,28} Por el diseño observacional del estudio, no fue posible disponer un momento puntual para la extracción de muestra. Esta variabilidad podría constituir un sesgo de recolección, aunque en nuestra población el 99 % de las muestras con FAL >500 UI/L fueron obtenidas luego de la tercera semana de vida. Debido a su naturaleza observacional, no es posible asegurar la causalidad entre ambas variables de interés. No obstante, se cumplen algunos criterios de causalidad de Hill, con lo cual la asociación encontrada parece importante.³² Existe congruencia con investigaciones previas,^{5,23} temporalidad y plausibilidad biológica observadas en las diferentes correlaciones de ambos períodos, y en un robusto modelo multivariable según las herramientas posestimación utilizadas.

A partir de estos hallazgos, se puede concluir que optimizar el manejo fosfocálcico en prematuros de MBPN que reciben NP se asocia de manera independiente a menor probabilidad de desarrollar OP. Esta práctica podría mostrar beneficios en la evolución clínica a largo plazo de los RNPT con MBPN. No obstante, resultaría útil realizar estudios prospectivos que confirmen estos hallazgos. ■

REFERENCIAS:

1. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8):982-90.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039-51.
3. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and Bone Health. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:181-8.
4. Karpen HE. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol.*

- 2018;45(1):129-41.
5. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, et al. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4837.
 6. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(1):101086.
 7. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(1):2-7.
 8. Stalnaker KA, Poskey GA. Osteopenia of Prematurity: Does Physical Activity Improve Bone Mineralization in Preterm Infants? *Neonatal Netw*. 2016;35(2):95-104.
 9. Montaner Ramón A, Fernández Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván del Cacho MJ. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(4):487-94.
 10. Alizadeh Taheri 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):671-4.
 11. Dokos C, Tsakalidis C, Tragiannidis A, Rallis D. Inside the "fragile" infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013;10(2):86-90.
 12. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr*. 2019;7:143.
 13. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):986-90.
 14. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Int*. 2008;50(1):70-5.
 15. ElHassan NO, Kaiser JR. Parenteral nutrition in the neonatal intensive care unit. *Neoreviews*. 2011;12(3):e130-40.
 16. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, et al. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2006;26(7):436-42.
 17. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004;24(8):482-6.
 18. Cubillos Celis MP, Mena Nannig P. Hipofosfemia en recién nacidos prematuros: un trastorno bimodal. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(1):10-7.
 19. Brener Dik PH, Galletti MF, Fernández Jonusas SA, Alonso G, et al. Early hypophosphatemia in preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. *J Perinatol*. 2015;35(9):712-5.
 20. Bustos Lozano G, Soriano-Ramos M, Pinilla Martín MT, Chumillas Calzada S, et al. Early hypophosphatemia in high-risk preterm infants: efficacy and safety of sodium glycerophosphate from first day on parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(3):419-25.
 21. Pająk A, Królak-Olejnik B, Szafrńska A. Early hypophosphatemia in very low birth weight preterm infants. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(6):841-7.
 22. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants – it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One*. 2013;8(8):e72880.
 23. Mulla S, Stirling S, Cowey S, Close R, et al. Severe hypercalcaemia and hypophosphataemia with an optimized preterm parenteral nutrition formulation in two epochs of differing phosphate supplementation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(5):F451-5.
 24. Senterre T, Abu Zahirah I, Pieltain C, de Halleux V, Rigo J. Electrolyte and Mineral Homeostasis After Optimizing Early Macronutrient Intakes in VLBW Infants on Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(4):491-8.
 25. Marshall G, Tapia JL, D'Apremont I, Grandi C, et al. A new score for predicting neonatal very low birth weight mortality risk in the NEOFOSUR South American Network. *J Perinatol*. 2005;25(9):577-82.
 26. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr*. 2008;97(4):407-13.
 27. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(3):85-91.
 28. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(3):134-9.
 29. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, et al. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(1):75-83.
 30. Baud O, Maury L, Lebaïl F, Ramful D et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomized trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1827-36.
 31. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Hum Dev*. 2017;112:29-34.
 32. Bradford Hill A. Ambiente y enfermedad: ¿Asociación o causación? *Rev Cub Salud Pública*. 2008;34(2). [Consulta: 29 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0864-34662008000200015>