Incidencia y severidad de la enfermedad metabólica ósea en relación con la dosis acumulada de cafeína administrada a recién nacidos menores de 32 semanas

Deisy Tatiana Gómez Alzate

Trabajo de grado para optar al título de

Especialista en Pediatría

Director

Luis Alfonso Pérez Vera

MD, Pediatra Neonatólogo

Asesor epidemiológico

Luis Alfonso Díaz Martínez

MD, Pediatra y magíster en epidemiología, Profesor Titular

Universidad Industrial de Santander

Facultad De Salud

Escuela de Medicina

Bucaramanga

2022

Agradecimientos

"Los grandes logros de cualquier persona generalmente dependen de muchas manos, corazones y mentes".

Walter Elías Disney

Inicio mis agradecimientos con esta frase, porque estoy convencida que sin la ayuda de todas las personas que participaron para que este trabajo hoy sea una realidad no habría sido posible.

Agradezco a Dios, siempre ha guiado mi camino y me ha sostenido en cada paso, he sentido su presencia en mi vida. Gracias a mi esposo, Camilo Hoyos, quien ha estado para mí en cada celebración y cada tropiezo, me impulsa cada día a dar lo mejor de mí, me reconforta en los días no tan buenos y siempre tiene una palabra de aliento, con un abrazo que me anima a no desistir. Agradezco a mis padres: Luz Marina Alzate y Martín Gómez, y a mi hermano Alex Gómez, lo que soy se lo debo a ellos, los valores y principios que me enseñaron con su ejemplo es lo que hoy me caracteriza. Cuando inicié mi formación como Pediatra, sabía que estaría llena de retos, pero lo que no imaginé es que encontraría amistad y lealtad, gracias a los residentes mayores que me acogieron a mi llegada, especialmente a Stefanía Roca y Luz Andrea Aguilar, gracias a quienes ingresaron conmigo, Andrea González, Rosario Carvajal y Juan Arias, todos ustedes definitivamente hicieron más fácil mi camino, me acompañaron y ayudaron durante todo mi proceso, ustedes hicieron que este duro camino se hiciera fácil de recorrer, infinitas gracias.

Agradezco a mi equipo de trabajo, quienes estuvieron siempre para mí, guiándome y apoyándome en cada paso del proceso, al Dr. Luis Alfonso Pérez, mi director de proyecto, por la confianza que depositó en mí, es un honor haber podido trabajar de la mano de un gran docente,

sus apreciaciones y correcciones en todo momento me guiaron durante todo el proceso y me permitieron obtener los resultados que hoy comparto con ustedes.

Gracias al Dr. Luis Díaz, nuestro asesor epidemiológico, por su paciencia y compromiso.

Gracias a Erika Ruiz y Diego Piamonte, médicos egresados de nuestra alma mater, trabajamos simultáneamente en su trabajo y el mío, los resultados que hoy comparto son un logro colectivo para todos nosotros.

Gracias a los docentes del departamento de pediatría de la UIS, al director del departamento y al coordinador del Posgrado, Dr. German Pradilla, su disciplina logra que podamos dar siempre lo mejor de nosotros, gracias por su apoyo incondicional, por siempre estar dispuesto a escucharnos y por corregirnos con amor y respeto.

Contenido

	Pág.
Introducción	11
1. Estado del arte	14
1.1 Enfermedad metabólica ósea del prematuro	14
1.2 Utilidad de la cafeína en prematuros	17
2. Objetivos	19
2.1 Objetivo general	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. Diseño metodológico	20
3.1 Tipo de studio	20
3.2 Población	20
3.3 Criterios de inclusion	20
3.4 Criterios de exclusion	20
3.5 Tamaño de muestra	21
3.6 Procedimientos	21
3.7 Variables	23
3.8 Recolección de datos	25
3.9 Análisis estadístico	25
4. Resultados	26
4.1 Captación de pacientes	27
4.2 Características maternas, de la gestación y los neonatos	28

4.3 Incidencia de emo y factores asociados 29

5. Discusión 36

6. Conclusión 38

Referencias Bibliográficas 39

Anexos 42

Lista de figuras

Pág.

Figura 1. *Proceso de identificación captación de los pacientes.* 27

Figura 2. *Curva ROC para edad materna (izquierda) y edad gestacional (centro).* 34

Figura 3. *Curva ROC de peso al nacer (izquierda) y tiempo de furosemida (derecha)* 34

Figura 4. *Curva ROC tiempo esteroide (izquierda) y de nutrición parenteral (derecha).* 35

Figura 5. *Curva ROC dosis acumulada de citrato de cafeína (izquierda) y tiempo total de administración de citrato de cafeína (derecha).* 35

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1. *Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea de la prematuridad y sus mecanismos causales subyacentes* 15

Tabla 2. *Tabla de poder para estimar la diferencia en la prevalencia de dos poblaciones* 21

Tabla 3. *Variables del estudio* 24

Tabla 4. *Valores de referencia para fósforo y fosfatasa alcalina* 25

Tabla 5. *Características maternas, de la gestación, del neonato y de las intervenciones realizadas en los pacientes incluidos.* 28

Tabla 6. *Incidencia de EMO según las variables potenciales de causalidad.* 30

Tabla 7. *Área bajo la curva de predicción de EMO de las variables continuas.* 33

Lista de anexos

Pág.

Anexo 1. Consentimiento informado 43

Anexo 2. Aval de comités de ética 46

Resumen

TÍTULO: Incidencia Y Severidad De La Enfermedad Metabólica Ósea En Relación Con La Dosis Acumulada De Cafeína Administrada A Recién Nacidos Menores De 32 Semanas*

AUTOR: DEISY TATIANA GÓMEZ ALZATE**

PALABRAS CLAVE: Enfermedad metabólica ósea del prematuro, fósforo, fosfatasa alcalina, apnea del prematuro, citrato de cafeína.

Descripción:

Gracias a los avances en el cuidado neonatal, hoy sobreviven más recién nacidos prematuros. Dentro de las patologías prevalentes en este grupo, están las apneas del prematuro y la enfermedad metabólica ósea (EMO), ambas requieren intervenciones oportunas para disminuir secuelas. Nuestro objetivo fue evaluar si el citrato de cafeína, necesario para tratar las apneas, aumenta la incidencia y severidad de EMO, dado que genera calciuria y osteoclastogénesis, y si este efecto tiene relación con la dosis acumulada y los días de tratamiento.

Estudio de cohorte prolectivo. Incluimos 58 recién nacidos < 32 semanas y de 1500 g, atendidos en el Hospital Universitario de Santander entre septiembre de 2020 y septiembre de 2021. El diagnóstico de EMO se realizó con fósforo sérico < 5,6 mg/dl y fosfatasa alcalina > 500 UI/L. Tuvimos en cuenta edad gestacional, peso al nacer, dosis acumulada de cafeína y tiempo de administración, nutrición parenteral, esteroides postnatales, furosemida, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrosante.

7 pacientes presentaron EMO, identificamos que peso al nacer menor a 1160 g y edad gestacional menor a 30 semanas, son factores de riesgo significativos para EMO. El tiempo de nutrición parenteral mayor a 24 días, también se relaciona de forma significativa con la incidencia de EMO. No encontramos relación de causalidad entre el citrato de cafeína y la EMO.

El citrato de cafeína no es una causa probable de EMO, siempre y cuando se utilicen las dosis recomendadas y por un tiempo máximo aproximado de 30 días, ya que es posible que la asociación dependa del tiempo de duración y la dosis acumulada. Se debe continuar con el tamizaje de EMO en todos los menores de 32 semanas y menos de 1500 g. Cada unidad debe establecer un protocolo de inicio temprano y progresión de nutrición enteral.

*Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Director. Luis Alfonso Pérez Vera. MD, Pediatra Neonatólogo. Asesor epidemiológico. Luis Alfonso Díaz Martínez. .MD, Pediatra y magíster en epidemiología, Profesor Titular

Abstract

TITLE: incidence and severity of metabolic bone disease in relation with cumulative dose of caffeine administered to premature infants less than 32 weeks*

AUTHOR: DEISY TATIANA GÓMEZ ALZATE**

KEYWORDS: Metabolic bone disease of prematurity, phosphate, alkaline phosphatase, apnea of prematurity, caffeine citrate.

DESCRIPTION:

Thanks to advances in neonatal care, more premature infants are surviving today. Among the prevalent pathologies in this group are apneas of prematurity and metabolic bone disease (MBD), both of which require timely interventions to reduce sequelae. Our objective was to evaluate whether caffeine citrate, necessary to treat apneas, increases the incidence and severity of MBD, given that it generates calciuria and osteoclastogenesis, and whether this effect is related to the cumulative dose and days of treatment.

Prolective cohort study. We included 58 premature infants less than 32 weeks and weight less than 1500 g, treated at the Hospital Universitario de Santander between september 2020 and september 2021. The diagnosis of MBD was made with serum phosphate < 5.6 mg/dl and alkaline phosphatase > 500 IU/L. We took into account gestational age, birth weight, cumulative caffeine dose and administration time, parenteral nutrition, postnatal steroids, furosemide, bronchopulmonary dysplasia, and necrotizing enterocolitis.

7 patients presented MBD, we identified that birth weight less than 1160 g and gestational age less than 30 weeks are significant risk factors for MBD. Parenteral nutrition > 24 days is also significantly related to the incidence of MBD. We found no causal relationship between caffeine citrate and MBD.

Caffeine citrate is not a probable cause of MBD, as long as the recommended doses are used and for a maximum period of approximately 30 days, since it is possible that the association depends on the duration and the cumulative dose. Screening for MBD should continue in all those premature infants less than 32 weeks and weight less than 1500 g. Each unit must establish a protocol for early initiation and progression of enteral nutrition.

* Degree work

** Faculty of Health. Director. Luis Alfonso Perez Vera. MD, Pediatric Neonatologist. Epidemiological advisor. Luis Alfonso Diaz Martinez. .MD, Pediatrician and Master in Epidemiology, Full Professor

Introducción

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMO) se caracteriza por disminución del contenido mineral óseo secundaria a menor disponibilidad de calcio y fósforo; esto es de origen multifactorial, pero afecta principalmente a recién nacidos pretérminos. En ellos, esta mineralización ósea insuficiente se debe a la interrupción del paso transplacentario de calcio y fósforo hacia el feto, secundario al parto prematuro (1), ya que es durante el tercer trimestre de gestación, que se transfiere el 80% de calcio y fósforo al feto a través de la placenta (2). Al nacer, la adaptación fisiológica del hueso conduce al aumento de la reabsorción ósea en un paciente con almacenamiento inadecuado de calcio y fósforo.

En este grupo de pacientes prematuros y con bajo peso al nacer, se estima una tasa de enfermedad metabólica ósea entre el 16 y el 40%, esta gran variabilidad se debe a que no contamos con una definición universal de la enfermedad (3,4). La mayor incidencia se presenta en los pacientes con muy bajo peso al nacer menores de 1500 g y se incrementa en los pacientes con extremadamente bajo peso al nacer (<1000 g) (5).

La regulación del metabolismo mineral tiene lugar en 3 órganos principales: hueso, riñón e intestino, y está bajo el control de 3 hormonas: Parathormona (PTH), vitamina D y calcitonina (2). Los receptores de calcio identifican los niveles séricos elevados de este, lo cual disminuye la secreción de la PTH. En el recién nacido pretérmino, los niveles de calcio están disminuidos, lo cual genera un incremento en la secreción de la PTH, que es la encargada de estimular la resorción ósea por parte de los osteoclastos; el pico de la enfermedad metabólica secundario a esta remodelación ósea se da entre las 4 y 8 semanas de edad postnatal (1).

Dentro de otros factores de riesgo para la EMO, está el uso de medicamentos como las metilxantinas (1), las cuales se utilizan frecuentemente en los pacientes pretérmino menores de 32 semanas con el objetivo de obtener mejores resultados en el neurodesarrollo y crecimiento a largo plazo a través de la prevención de los episodios de apneas de la prematuridad, los cuales se definen como la detención de la respiración por más de 20 segundos, acompañada de hipoxia y/o bradicardia (6,7).

Los pacientes nacidos antes de las 32 semanas de gestación y con peso inferior a 1250 gramos, tienen un riesgo elevado de presentar apnea de la prematuridad debido a la inmadurez de los mecanismos de regulación de la respiración, especialmente del centro de control de la respiración ubicado en el bulbo raquídeo. Esta inmadurez se manifiesta como un descenso en las conexiones sinápticas, en la arborización dendrítica y una pobre mielinización. La incidencia es alrededor del 50% de los recién nacidos menores de 1500 gramos, 92% de los menores de 1250 gramos y 95 al 100% en pretérminos menores de 28 semanas de gestación.

El tratamiento angular de la apnea del prematuro se basa en la administración de metilxantinas, ya que estimulan el centro respiratorio mejorando la sensibilidad al CO_2, aumentan la ventilación/minuto, potencian la contractilidad del diafragma y disminuyen la respiración periódica (7).

Con el uso de estos medicamentos se ha logrado disminuir la necesidad de ventilación mecánica, reducción en la incidencia de displasia broncopulmonar y mejores resultados en el neurodesarrollo y crecimiento a largo plazo (5). De este grupo de medicamentos, el citrato de cafeína es el más utilizado debido a su efectividad, perfil de seguridad, con menos efectos secundarios y un rango terapéutico más amplio (7). La dosis recomendada es una carga inicial de

20 mg/kg y continuar con una dosis basal, la cual es variable de acuerdo a las necesidades del paciente entre 5 y 10 mg/kg/día, durante 30 días (5–7).

De acuerdo con lo descrito anteriormente, debemos tener en cuenta que los pacientes prematuros con menos de 32 semanas de gestación y menores a 1500 gramos, tiene un riesgo elevado de presentar apnea del prematuro y, al mismo tiempo, una incidencia considerable de enfermedad metabólica ósea.

Para el manejo de las apneas, el medicamento más efectivo hasta el momento es el citrato de cafeína. Se ha documentado una relación entre el tratamiento con citrato de cafeína y la presencia de osteopenia de la prematuridad, dependiente de la dosis acumulada y la duración del tratamiento (3). Este efecto es más evidente en los recién nacidos de menor edad gestacional, explicado por la vida media prolongada del citrato de cafeína debido a la disminución de la capacidad del riñón para eliminarla, y enzimas hepáticas inmaduras que son incapaces de catabolizar el citrato de cafeína, lo cual conduce a un efecto prolongado del medicamento, causando calciuria y osteoclastogénesis. Por lo anterior es importante definir si en nuestro medio hay una relación entre la severidad de la enfermedad metabólica ósea del prematuro y las dosis de citrato de cafeína asociado al tiempo de duración de la terapia con el fin de definir estrategias que nos ayuden a mitigar los factores de riesgo asociados.

1. Estado del arte

1.1 Enfermedad metabólica ósea del prematuro

Es una entidad que afecta exclusivamente a los recién nacidos pretérmino secundario a factores prenatales y postnatales. Consiste en la desmineralización ósea al no alcanzar un adecuado aporte de calcio, fosforo y magnesio in útero, ya que el mayor aporte de estos se da en el tercer trimestre de la gestación a través de la placenta (8). En el momento del nacimiento, el suministro de estos minerales se interrumpe de forma abrupta, es difícil mantener una ingesta suficiente de minerales por que la alimentación por vía enteral es limitada en los recién nacidos pretérminos y existen otros factores que contribuyen a la desmineralización ósea como son la inmovilización postnatal y la pérdida de aporte placentario de estrógenos.

El equilibrio del calcio en los recién nacidos depende de la captación a nivel gastrointestinal, la excreción y reabsorción renal y su equilibrio dinámico en el hueso (8). A las 2 horas de vida postnatal, los niveles séricos de calcio empiezan a descender, con su punto más bajo a las 36 horas postnatales. En ausencia de un aporte adecuado de calcio, el recién nacido aumenta la movilización de calcio depositado en el hueso hacia el espacio extracelular con el objetivo de mantener los niveles de calcio sérico adecuados.

Las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo están reguladas por la interacción entre vitamina D, hormona paratiroidea y factor de crecimiento de fibroblastos 23 (9) mediante acciones sobre tracto gastrointestinal, riñones y huesos.

La EMO presenta formas de presentación variables entre leve y severa, llegando incluso a generar fracturas, principalmente en huesos largos y reja costal.

La incidencia de la enfermedad es variable debido a la diferencia en los criterios diagnósticos y al uso de diferentes términos como raquitismo, osteopenia de la prematuridad y EMO (10). En recién nacidos con peso inferior a 1000 gramos sin suplementación de calcio y fósforo, la incidencia es del 55%, y en menores de 1500 gramos del 23% (11,12).

Su incidencia ha disminuido debido a mejores estrategias nutricionales implementadas en estos pacientes como el uso de nutrición parenteral, formulas nutricionales y fortificadores de leche materna.

La gravedad de la enfermedad se relaciona con la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y disminución del nivel de fósforo (P) sérico al mes de vida.

En algunos casos se evidencia además disminución en los niveles de calcio. La expresión de la enfermedad se cuantifica por la densidad mineral ósea (11).

La medición de FA junto a los niveles séricos de P, son la clave para el diagnóstico y tratamiento oportuno (8,12).

Tabla 1.

Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea de la prematuridad y sus mecanismos causales subyacentes

FACTORES DE RIESGO	MECANISMOS SUBYACENTES
Prematuridad	Pérdida de mineralización máxima en el útero
Bajo peso al nacer	Asociado con prematuridad Asociado con insuficiencia placentaria por transporte reducido de minerales
Pérdida de estrógenos maternos	Aumento de la formación de osteoclastos y resorción ósea.

FACTORES DE RIESGO	MECANISMOS SUBYACENTES
Actividad física disminuida	Aumento de la resorción ósea debido a la reducción de la estimulación mecánica y la deformación.
Nutrición parenteral	Limitaciones en el contenido de calcio y fosfato debido a la precipitación.
Glucocorticoides	Reduce la absorción intestinal de minerales. Aumento de la resorción ósea y reducción de la formación de hueso.
Antiácidos	Reducción de la absorción intestinal de calcio por neutralización del ácido del estómago.
Diuréticos de asa	Aumento de la pérdida renal de calcio por inhibición en su reabsorción.
Uso de metilxantinas	Produce hipercalciuria
Enfermedad pulmonar crónica/DBP	
Enterocolitis necrozante	Períodos prolongados de nutrición parenteral. Mala función intestinal y, por lo tanto, mala absorción de minerales.
Suplementos excesivos de fosfato	Desequilibrio en la relación calcio / fosfato que resulta en hiperparatiroidismo secundario y resorción ósea.

Adaptado de Amish Chinoy et al (10)

Se indica universalmente que los recién nacidos prematuros deben recibir leche materna fortificada o fórmula para prematuros con el objetivo de optimizar la mineralización ósea (2).

El tratamiento indicado para el manejo de la EMO incluye la suplementación con calcio en dosis de 150 a 220mg/kg/día, fósforo 75 a 140mg/kg/día y vitamina D 200 a 400 UI diarias (2).

1.2 Utilidad de la cafeína en prematuros

El citrato de cafeína es el medicamento de elección para el tratamiento de la apnea del prematuro, y esta última se define como la ausencia de respiración por más de 20 segundos acompañado de bradicardia, cianosis o palidez. Su incidencia aumenta con la disminución de la edad gestacional (13).

El citrato de cafeína, es ampliamente utilizado en las unidades neonatales, ya que ha demostrado disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar, las fallas en la extubación y mejorar la supervivencia sin discapacidad del neurodesarrollo de los 18 a 21 meses (6,14).

Este medicamento, pertenece al grupo de las metilxantinas, actúa bloqueando los receptores de adenosina A1 y A2, de esta forma se estimula el centro respiratorio, aumenta la sensibilidad al CO2, mejora la contractilidad del diafragma, aumenta el tono muscular y favorece la broncodilatación, con lo cual se logra aumentar la ventilación minuto y disminuir los episodios de hipoxia (13,15).

El estudio más representativo que demuestra la efectividad del citrato de cafeína, fue realizado por Schmidt en el año 2006, cuyos resultados evidencian menor necesidad de ventilación mecánica, disminución en la falla de extubación y en la incidencia de displasia broncopulmonar en los recién nacidos prematuros que recibieron citrato de cafeína (6,15).

Su uso está indicado en recién nacidos prematuros para la prevención de las apneas del prematuro, las dosis aprobadas por la FDA son de 20mg/kg/dosis en un bolo inicial y continuar a 5mg/kg/día como dosis de mantenimiento que puede variar hasta 10mg/kg/día dependiendo de la respuesta del paciente (6,15).

El metabolismo del citrato de cafeína se da en el hígado por la vía del citocromo P-450, con una vida media plasmática de 3 a 6 horas en niños mayores y adultos y de 65 a 100 horas en prematuros debido a la inmadurez enzimática que presentan estos últimos (16). Se elimina de forma lenta principalmente por vía renal, lo cual favorece una vida media larga (15).

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Evaluar si la administración del citrato de cafeína incrementa la incidencia de EMO, en términos de la dosis acumulada en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de edad gestacional.

2.2 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de los recién nacidos menores de 32 semanas que recibieron citrato de cafeína.
- Establecer la incidencia de EMO en la población estudiada a través de los valores de fósforo y fosfatasa alcalina.
- Determinar la relación entre la administración de citrato de cafeína y la incidencia EMO del prematuro.

3. Diseño metodológico

3.1 Tipo de studio

Estudio prolectivo de cohorte.

3.2 Población

Recién nacidos menores de 32 semanas de gestación, atendidos en el Hospital Universitario de Santander entre septiembre de 2020 y septiembre de 2021.

3.3 Criterios de inclusion

- Recién nacidos menores de 32 semanas de gestación.
- Hospitalización en la E.S.E. Hospital Universitario de Santander.
- Menos de 48 horas de nacido al momento del ingreso a la institución.

3.4 Criterios de exclusion

- Alta hospitalaria, remisión a otra institución o muerte antes de las 3 semanas de edad cronológica.
- Datos insuficientes de la historia clínica, que impidan evaluar la presencia o severidad de la EMO y correlacionarla con la dosis de citrato de cafeína.

3.5 Tamaño de muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra teniendo en cuenta que los pacientes con citrato de cafeína tienen un riesgo de 1,1 veces mayor de presentar EMO por cada 5 mg/kg en la dosis acumulada, en nuestros pacientes la dosis máxima acumulada de citrato de cafeína se calculó en 320 mg/kg lo cual nos da un aumento del riesgo en 6,4 veces. Ubicando los anteriores datos en la tabla de poder, nos da un tamaño de muestra de 36 pacientes.

Tabla 2.

Tabla de poder para estimar la diferencia en la prevalencia de dos poblaciones

Prevalencia en la población "y" (%)	Prevalencia en la población "x" (%)										
	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0
100	-	93	44	28	20	15	11	9	7	6	4
90	93	-	219	72	38	25	17	13	10	8	6
80	44	219	-	313	91	45	28	19	13	10	7
70	28	72	313	-	376	103	49	29	19	13	9
60	20	38	91	376	-	408	107	49	28	18	11
50	15	25	45	103	408	-	408	103	45	25	15
40	11	17	28	49	107	408	-	376	91	28	20
30	9	13	19	29	49	103	376	-	303	72	28
20	7	10	13	19	28	45	91	303	-	219	44
10	6	8	10	13	18	25	28	72	219	-	93
0	4	6	7	9	11	15	20	28	44	93	-

3.6 Procedimientos

Se identificaron todos los pacientes con nacimiento menor a las 32 semanas de gestación en el Hospital Universitario de Santander, se incluyeron todos los nacidos en el hospital y aquellos que ingresen remitidos de otra institución en las primeras 48 horas de vida extrauterina.

Se explicó a los padres de los pacientes en que consiste el estudio, se resolvieron dudas y se procedió a la firma del consentimiento informado de los padres que aceptaron la participación de sus hijos en el estudio. Se tuvo en cuenta la dosis de citrato de cafeína administrada por día a cada paciente y el tiempo de duración para el cálculo de la dosis acumulada a los que la recibieron, haciendo la sumatoria de cada dosis recibida. A las 3 semanas de vida postnatal se tomó el valor de FA y P sérico de cada paciente, y se realizó en la mayoría un control a las 5 semanas de vida postnatal o previo al egreso hospitalario, excepto en algunos pacientes manejados inicialmente en la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) de la institución, a los cuales la toma de los laboratorios se les realizó de forma más tardía, a su ingreso a la unidad neonatal. Estos estudios se realizaron como parte de la atención regular de cada paciente con el objetivo de determinar la presencia de enfermedad metabólica ósea del prematuro.

Se consideró positivo para enfermedad metabólica ósea del prematuro un valor de P inferior a 1,8 mmol/L o de 5,6 mg/dl y un valor de FA mayor a 500 UI/L (17). Adicionalmente se tuvieron en cuenta otras variables como peso al nacer, sexo, la administración o no de nutrición parenteral, comorbilidades y uso de otros medicamentos. Los pacientes a los que se les realizó el diagnóstico de enfermedad metabólica ósea del prematuro, se incluyeron en un plan de tratamiento y seguimiento en el cual se realizó suplementación con calcio 120-150mg/kg/día, fósforo 60-120 mg/kg/día y vitamina D 400 UI/día. Se realizó además control de FA, calcio y P a las 2 semanas del tratamiento (4,10).

Todos los pacientes recibieron manejo nutricional siguiendo los lineamientos del protocolo de alimentación enteral y parenteral de la institución en la cual se desarrolló el estudio, la cual determina lo siguiente:

En los recién nacidos (RN) pretérminos menores de 1500 g o menores de 2500 g en manejo con inotrópicos o ventilación mecánica invasiva (VMI), se inicia nutrición parenteral (NPT) en las primeras 12 horas de vida, que incluya proteínas, lípidos, glucosa y calcio. Cuando es posible iniciar la vía enteral, generalmente entre las 24 y 48 horas si el paciente está estable, con ruidos intestinales presentes, sin distensión abdominal ni sangrado intestinal, se utiliza la estrategia de progresión diaria de acuerdo con el peso del paciente así:

- < 1000 g aumentar 10 ml/kg
- 1000-1499 g aumentar 20 ml/kg
- > 1500 g aumentar 30 ml/kg

La alimentación enteral se inicia con leche materna o fórmula láctea para prematuros 1cc cada 6 horas, al siguiente día se avanza a 1cc cada 3 horas y al tercer día se realizan los incrementos de acuerdo a lo referido previamente teniendo en cuenta el peso hasta llegar a los 150 ml/kg/día.

3.7 Variables

En la tabla 3 describimos las variables utilizadas en nuestro estudio, dentro de las cuales incluimos los tratamientos instaurados a la población en estudio que podrían estar relacionados con EMO como la furosemida, esteroides postnatales, citrato de cafeína y nutrición parenteral.

Tabla 3.

Variables del estudio

Variable	Tipo de variable	Escala	Descripción
Edad gestacional	Cuantitativa	Edad en semanas	Semanas de gestación al momento del nacimiento en el siguiente orden: FUR confiable, ecografía del I trimestre, II trimestre o III trimestre, o Ballard
Edad cronológica	Cuantitativa	Edad en días	Días de vida desde el momento del nacimiento
Peso al nacer	Cuantitativa	Gramos	Peso en gramos al nacimiento
Sexo	Cualitativa	Hombre Mujer	Determinación por examen físico
Administración y dosis de citrato de cafeína	Cualitativa y Cuantitativa	Si – No Miligramos	Dosis acumulada de citrato de cafeína en miligramos
Nivel sérico de fósforo	Cuantitativa	Mmol/L ó mg/dl	Valor sérico de fósforo a las 3 y 5 semanas de nacido
Nivel sérico de fosfatasa alcalina	Cuantitativa	UI/L	Valor sérico de fosfatasa alcalina a las 3 y 5 semanas de nacido
Días de nutrición parenteral	Cuantitativa	Número de días	Administración de nutrición parenteral y tiempo de duración.
Presencia de sepsis neonatal	Cualitativa	Si-No	Presencia de sepsis neonatal temprana o tardía
Presencia de displasia	Cualitativa	Si – No	Presencia de displasia broncopulmonar

Variable	Tipo de variable	Escala	Descripción
broncopulmonar			
Presencia de enterocolitis necrosante	Cualitativa	Si – No	Presencia de enterocolitis necrosante durante su evolución clínica
Uso de furosemida	Cualitativa y cuantitativa	Si – No Número de días	Tiempo de tratamiento con diuréticos
Uso de esteroide	Cualitativa y cuantitativa	Si – No Número de días	Tiempo de tratamiento con esteroide

Tabla 4.

Valores de referencia para fósforo y fosfatasa alcalina

Pruebas diagnósticas	Referencia	Positivos
P	1.87 - 2.91 mmol/L o 5,6 mg/dl	< 1.8 mmol/L o < 5,6 mg/dl
FA	< 500 UI/L	> 500 UI/L

3.8 Recolección de datos

A partir del momento de la aprobación del estudio por parte de los comités de ética, se diseñó un formulario en el programa REDcap para la recolección y registro de la información consignada en las historias clínicas, garantizando la anonimización de los pacientes incluidos.

Se seleccionaron todos los pacientes hospitalizados en el servicio de recién nacidos con edad gestacional menor a 32 semanas, previa firma de consentimiento informado por parte de los padres, se procedió a tomar los datos de las historias clínicas.

3.9 Análisis estadístico

Se realizó una descripción variable por variable; las nominales y ordinales con proporciones, mientras que las continuas se hicieron con rango, mediana y recorrido intercuartil dado que no tienen distribución normal.

Luego se estimó la incidencia de EMO según las distintas categorías de las variables nominales y ordinales; las variables continuas se agruparon de la siguiente forma: peso al nacer y edad gestacional de acuerdo a la clasificación definida en la literatura mundial, tiempo de nutrición parenteral se agrupó por semanas; edad materna, dosis acumulada de citrato de cafeína, duración del tratamiento con citrato de cafeína, furosemida, esteroides y nutrición parenteral se agruparon de acuerdo a los hallazgos de la población estudiada con el objetivo de facilitar la descripción de los hallazgos. La significancia de las diferencias en la incidencia de EMO fue evaluada por medio de chi cuadrado, aceptando como significativas las diferencias con $\alpha<0,05$. Se empleó una estrategia adicional al evaluar la capacidad predictiva de cada variable continua mediante el análisis de las características receptor operador (aROC), en donde la potencial significancia se estima cuando el intervalo de confianza del 95% (IC95%) del área bajo la curva no incluye el valor nulo (que es 0,5) y la curva misma no cruza la diagonal de la gráfica.

Finalmente, se analizaron los datos referentes a cada paciente con respecto a la dosis acumulada de citrato de cafeína como exposición principal de interés por medio de regresión binomial, las demás potenciales dependientes y confusoras, utilizando para ello la estrategia de Greenland (18), la cual incluye considerar la secuencia de causalidad que pueda existir entre las variables, incluyendo la colinealidad que puede haber entre ellas (ej: peso y edad gestacional al nacer).

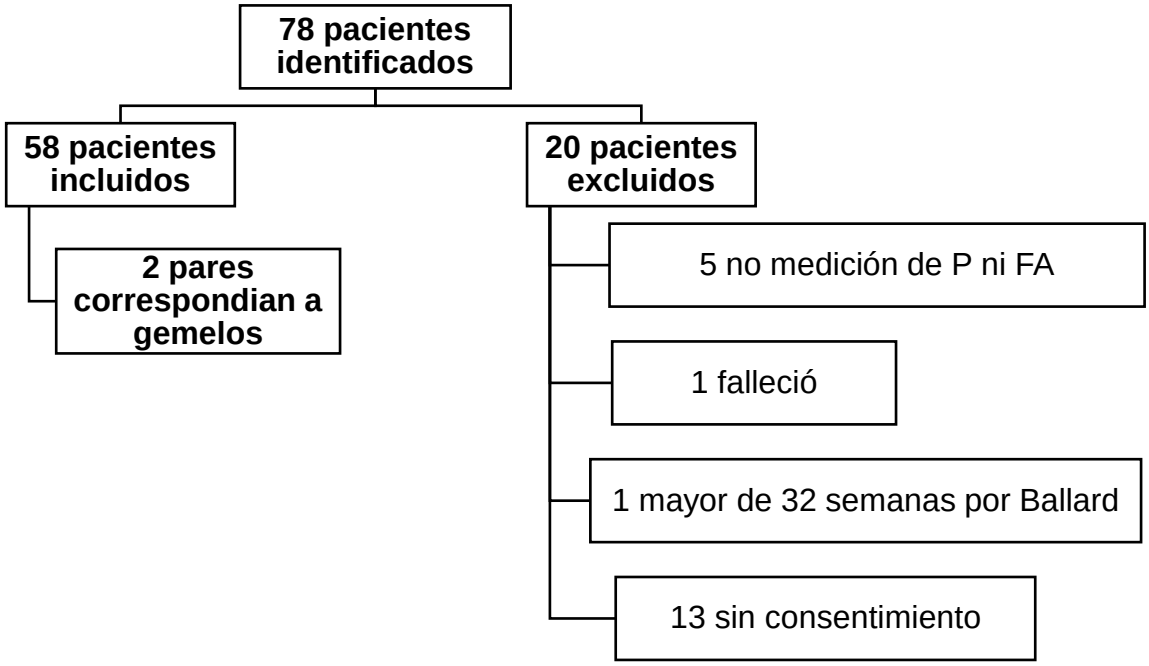
4. Resultados

4.1 Captación de pacientes

Identificamos 78 pacientes en la unidad neonatal del Hospital Universitario de Santander, entre septiembre de 2020 y septiembre de 2021, quienes cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales se analizaron 58 pacientes (figura 1).

Figura 1.

Proceso de identificación captación de los pacientes.



4.2 Características maternas, de la gestación y los neonatos

En la tabla 5 se aprecian las características de las madres, de su gestación y de los neonatos incluidos, así como de las intervenciones que recibieron. 2 gestantes (3,5%), presentaron embarazo gemelar. La principal vía del parto fue cesárea, con un total de 46 nacimientos (79,3%) por esta vía. De las 56 gestantes incluidas, 40 (71,4%) recibieron esteroides antenatales para maduración pulmonar del recién nacido, un factor identificado es la falta de registro en las historias clínicas de la intervención. En nuestra población, la prevalencia por sexo fue el femenino con 36 pacientes que representan el 55,1%.

Tabla 5.

Características maternas, de la gestación, del neonato y de las intervenciones realizadas en los pacientes incluidos.

Variable	Estimado	Mín-Máx
Edad materna (años)*	26 [22-31]	16 - 39
Edad gestacional (semanas)*	30,0 [28,0-31,0]	24,0 - 31,4
Comorbilidad materna		
Preeclamsia	21 (37,5%)	
Coriamnionitis	18 (32,1%)	
RCIU	4 (7,1%)	
Esteroides antenatales	40 (71,4%)	
Sexo masculino	26 (44,8%)	
Peso al nacer (g)*	1350 [1185-1540]	600 - 2005
Morbilidad neonatal		
Displasia broncopulmonar	23 (39,6%)	

Variable	Estimado	Mín-Máx
Enterocolitis necrosante	12 (20,6%)	
Sepsis neonatal	33 (56,9%)	
Intervenciones neonatales		
Furosemida	12 (20,7%)	
Días de furosemida*	3 [2-5]	1 - 15
Esteroides	21 (36,2%)	
Días de esteroides*	5 [3-7]	2 - 22
Nutrición parenteral	51 (87,9%)	
Días de nutrición*	11 [8-28]	1 - 62
Citrato de cafeína	49 (84,4%)	
Días de citrato de cafeína*	30 [25-33]	12 - 74
Dosis acumulada (mg)*	255 [200-396]	109 - 706

RCIU = Restricción de crecimiento intrauterino.

**Mediana y recorrido intercuartil [RIQ]*

4.3 Incidencia de emo y factores asociados

Todos los pacientes incluidos en el estudio, tuvieron una medición inicial de P y FA. El P inicial estuvo entre 2,76 y 8,4 mg/dl, con una mediana de 6,5 mg/dl (RIQ 6 a 7,2), y la FA entre 105 y 908 UI/L, con una mediana de 324,5 (RIQ 270 a 438). A través de esas mediciones se diagnosticó enfermedad metabólica ósea en 7 neonatos (incidencia: 12,1%). El 100% de los pacientes que presentaron EMO tenían 30 semanas o menos de edad gestacional al nacimiento, con mediana de 28 (RIQ 26,5 a 29,6), y peso al nacer entre 674 y 1455 g, con mediana de 980 g (RIQ 885 a 1205).

En la tabla 6 se aprecia la incidencia de EMO entre las diferentes categorías de cada una de las potenciales variables causales o de confusión; podemos evidenciar en este análisis bivariado, que aparecen como factores potenciales para asociación con EMO la edad gestacional, el peso al nacer y el tiempo de NPT, principalmente cuando es mayor a 24 días.

Tabla 6.

Incidencia de EMO según las variables potenciales de causalidad.

Variable	EMO/pacientes	Valor de p
Edad materna		
< 27 años	5/28 (17,9%)	0,191
≥ 27 años	2/30 (6,7%)	
Edad gestacional		
< 28 semanas	3/9 (33,3%)	0,010
≥ 28 semanas	4/49 (8,1%)	
Peso al nacer		
< 1000 g	4/11 (36,3%)	0,014
1000-1500 g	3/31 (9,6%)	
> 1500 g	0/16 (-)	
Sexo		
Femenino	6/32 (18,7%)	0,080
Masculino	1/26 (3,8%)	
Furosemida		
Si	2/12 (16,7%)	0,583
No	5/46 (10,8%)	
Tiempo de furosemida		
Ninguno	5/46 (10,8%)	0,338

Variable	EMO/pacientes	Valor de p
< 5 días	1/8 (12,5%)	
5 a 10 días	0/3 (0%)	
> 10 días	1/1 (100%)	
Esteroides		
Si	4/21 (19,0%)	0,207
No	3/37 (8,1%)	
Tiempo de esteroides		
Ninguno	3/37 (8,1%)	0,195
< 7 días	3/15 (20,0%)	
7-14 días	0/4 (-)	
>14 días	1/2 (50,0%)	
NPT		0,290
Si	7/51 (13,7%)	
No	0/7 (-)	
Tiempo de NPT		
Ninguno	0/7 (-)	0,002
< 7 días	0/16 (-)	
7-14 días	0/18 (-)	
15-30 días	4/18 (22,2%)	
> 30 días	3/6 (50,0%)	
Citrato de cafeína		
Si	7/49 (14,2%)	0,220
No	0/9 (-)	
Tiempo de cafeína		
Ninguno	0/9 (-)	
< 15 días	0/1 (-)	
15-28 días	0/9 (-)	

Variable	EMO/pacientes	Valor de p
> 28 días	7/39 (18,0%)	0,275
Dosis acumulada cafeína		
100-300 mg	3/36 (8,3%)	0,400
301-500 mg	3/14 (21,4%)	
> 500 mg	1/8 (12,5%)	

Cuando se analiza el comportamiento entre los pacientes que recibieron o no citrato de cafeína, se encuentra que no se presentaron casos entre los pacientes no expuestos al citrato de cafeína, sin embargo, se debe tener en cuenta que estos pacientes nacieron con más de 30 semanas de gestación.

Se diagnosticaron 7 pacientes con EMO entre los 49 que recibieron citrato de cafeína (14.2%, p=0,22), estos 7 pacientes recibieron citrato de cafeína por más de 28 días (7/39, 18,0%), lo anterior es estadísticamente significativo (0/19 vs 7/39, p=0,049) en comparación con el grupo que no recibió citrato de cafeína o con los que la recibieron por menos tiempo; sin embargo, debemos tener en cuenta que el uso de citrato de cafeína está determinado por la edad gestacional, ya que se empleó por más de 28 días en 22/27 (81,5%) pacientes menores de 30 semanas de gestación frente a 17/31 (54,8%) pacientes de 30 o más semanas (p=0,031).

Al analizar el comportamiento predictivo de las variables continuas para el desarrollo de EMO por medio del análisis de las características receptor operador (aROC), se encuentra que potencialmente pueden estar asociadas la edad materna, la edad gestacional, el tiempo de uso del citrato de cafeína y el tiempo de nutrición parenteral (tabla 7 y figuras 2 a 5), por lo tanto se decidió estimar el riesgo ajustado del tiempo de uso del citrato de cafeína >28 días según las otras variables; no fue posible incluir las variables continuas como tal ya que el modelo

binomial, no converge adecuadamente dado el número reducido de la muestra que no garantiza la cantidad adecuada de patrones de variables para que el sistema computacional corra de forma adecuada. Por otro lado, la correlación que hay entre la edad gestacional y el tiempo de uso de citrato de cafeína hacen que exista colinealidad que tampoco permite que el modelo corra; es más, la lógica causal indica que la menor edad gestacional implica mayor uso de citrato de cafeína. Por ello, se decidió utilizar un modelo binomial sin incluir el citrato de cafeína, el cual solo incluye cuatro variables, e indica que el único factor de riesgo para EMO en los pacientes estudiado es el uso de NPT por más de 24 días (RR 21.2, IC95% 2,48 a 180,71), ajustado por el peso al nacer (RR 0,99899, IC95% 0,99720), el uso de diuréticos (RR 0,82, IC95% 0,14 a 4,64) y de esteroides (RR 0,39, IC95% 0,11 a 1,35), los cuales no estuvieron asociados.

Tabla 7.

Área bajo la curva de predicción de EMO de las variables continuas.

Variable	Área bajo la curva	IC95%
Edad materna	0,2773	0,0624 – 0,4922
Edad gestacional	0,2241	0,0718 – 0,3764
Peso al nacer	0,6571	0,4638 – 0,8505
Dosis acumulada de citrato de cafeína	0,5630	0,3333 – 0,7928
Tiempo de administración de cafeína	0,7283	0,5705 – 0,8861
Tiempo de esteroides	0,6232	0,4039 – 0,8426
Tiempo de NPT	0,9258	0,8572 – 0,9944
Tiempo de furosemida	0,5448	0,3559 – 0,7337

Figura 2.

Curva ROC para edad materna (izquierda) y edad gestacional (centro).

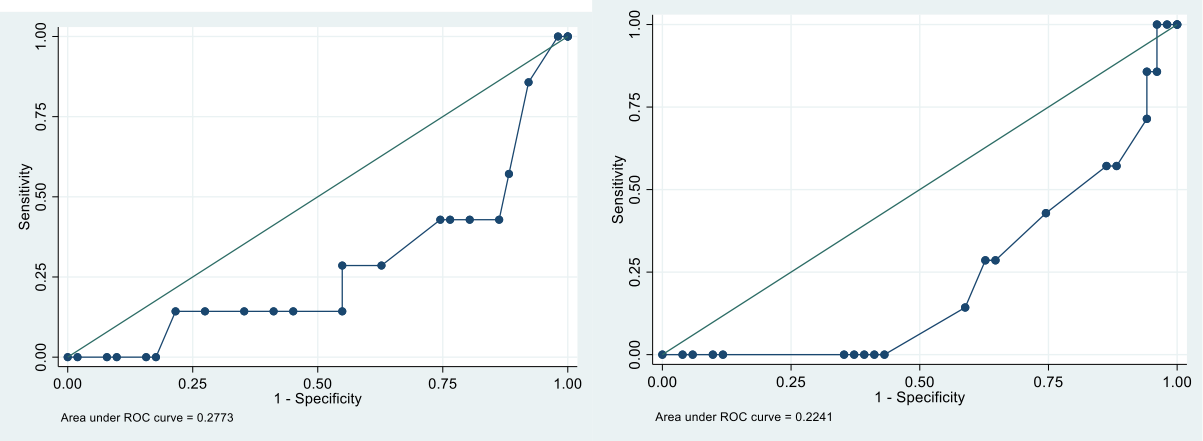


Figura 3.

Curva ROC de peso al nacer (izquierda) y tiempo de furosemida (derecha)

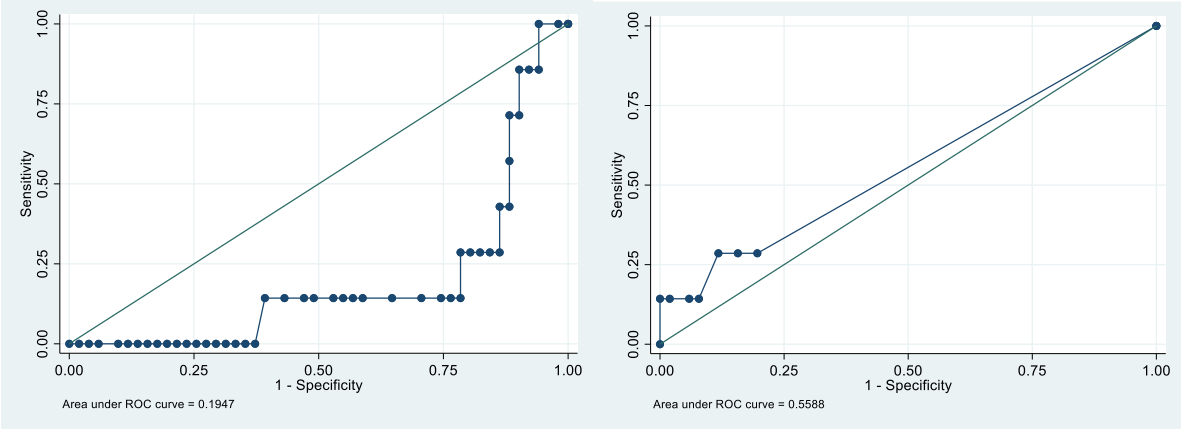


Figura 4.

Curva ROC tiempo esteroide (izquierda) y de nutrición parenteral (derecha).

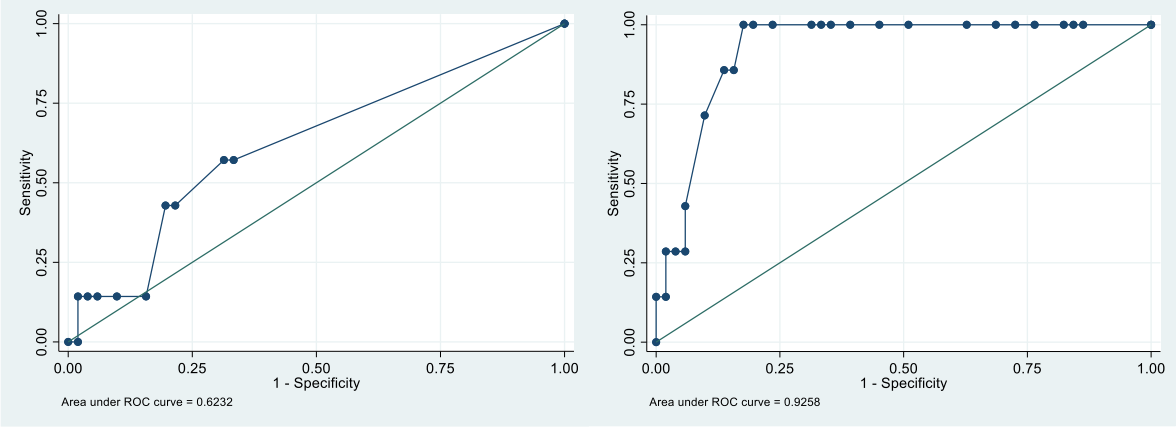
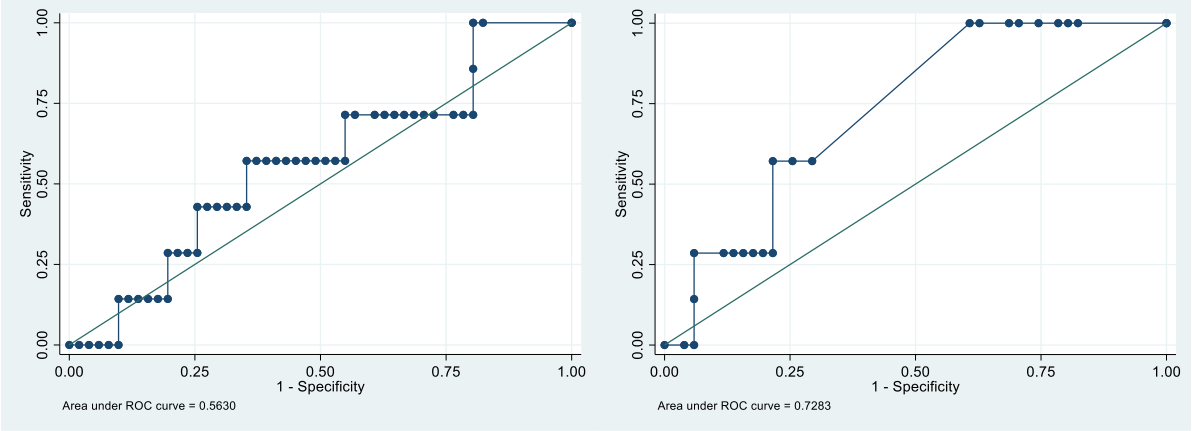


Figura 5.

Curva ROC dosis acumulada de citrato de cafeína (izquierda) y tiempo total de administración de citrato de cafeína (derecha).



5. Discusión

Nuestro estudio, incluye 58 pacientes menores de 32 semanas, de los cuales 7 presentaron EMO, representando una incidencia del 12,1%, la cual es cercana a la incidencia reportada a nivel mundial entre un 16-40% (1); no obstante, consideramos que se deben realizar estudios multicéntricos en la región que permitan obtener un mayor tamaño de muestra y poder así determinar con mayor precisión la incidencia en nuestra población.

Evidenciamos relación entre la EMO y peso al nacer, especialmente en los menores de 1160 g, lo cual aumenta el riesgo de EMO en 9,5 veces con p 0,003 (IC 95% 2.11 – 43.45), estadísticamente significativa, lo cual se relaciona con lo descrito en la literatura mundial (1).

Otra relación importante encontrada en nuestro estudio es entre el tiempo de NPT y la EMO, especialmente aquellos que reciben más de 24 días de NPT. La relación es directamente proporcional entre la duración de la NPT y la EMO. Los pacientes con más de 24 días de uso de NPT tienen mayor riesgo de presentar EMO con p significativa de 0,010 (IC 95% 1.98 – 152.00), hallazgo que se relaciona con lo reportado en la literatura mundial, donde consideran la NPT prolongada mayor a 4 semanas como un factor de riesgo postnatal para EMO (1), lo cual se explica por la menor disponibilidad de calcio y fosfato en las preparaciones de NPT secundario a la solubilidad limitada por temperatura, pH, composición y concentración de glucosa y aminoácidos, la presencia de lípidos y por el origen orgánico o inorgánico del fosfato y el calcio, teniendo en cuenta que las formas inorgánicas tienen mayor precipitación (19). La European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), sugiere dosis de Ca de 64-140 mg/kg/día y fosfato de 50-108 mg/kg/día en NPT con una relación molar Ca:P de 1,3 (19).

Otra forma de mejorar los aportes de Ca y P es administrarlos por vía enteral, por lo tanto, nuestra recomendación como parte de la prevención de la EMO es lograr la alimentación enteral completa de forma temprana disminuyendo así el tiempo de exposición a la NPT; así como fortificar la leche materna de los recién nacidos prematuros con el objetivo de aumentar los aportes de Ca y P.

Con respecto al citrato de cafeína no encontramos relación entre la dosis acumulada y la incidencia o severidad de la EMO. El estudio que encontramos en el cual se relaciona el citrato de cafeína con aumento en la incidencia de EMO, es un estudio de cohorte piloto descriptivo cuantitativo retrospectivo que tomó pacientes del 2007 al 2012, incluyó 109 pacientes menores de 31 semanas y menores de 1500 g al nacer. En sus resultados describen como tiempo de duración media del tratamiento con citrato de cafeína 60,0 días ± 45,8 días y de dosis acumulada 425,33 ± 235,2 mg; en nuestro estudio, la mediana del tiempo de tratamiento es de 30 días y de la dosis acumulada 255 mg. Dado que no encontramos asociación directa entre EMO y uso de citrato de cafeína, es posible que la asociación con EMO esté relacionada con el tiempo de duración, por mayor exposición al citrato de cafeína; sin embargo, se deben realizar estudios multicéntricos, con mayor número de población para poder determinar si existe o no asociación.

Las debilidades encontradas en nuestro estudio son la población reducida, no medición de PTH y no contar con imágenes radiográficas que validen la EMO dado que no contamos con personal experto en la interpretación de dichas imágenes; sin embargo, se ha encontrado una adecuada correlación entre los valores de P menor a 5,6 mg/dl y de FA mayor a 500 UI/L, que son los valores que tuvimos en cuenta en nuestro estudio para el diagnóstico de EMO.

6. Conclusión

Con los resultados obtenidos consideramos que el citrato de cafeína no es una causa probable de EMO, siempre y cuando se utilicen las dosis recomendadas por un tiempo aproximado de 30 días. Se debe continuar con el tamizaje para EMO en los recién nacidos menores de 32 semanas y/o menor de 1500gr en la tercera y quinta semana de vida con el objetivo de hacer detección temprana de la EMO e intervenciones oportunas. Las instituciones deben establecer un protocolo de inicio y progresión de nutrición enteral, que permita estandarizar las intervenciones del equipo de trabajo, y así poder alcanzar de manera temprana la nutrición enteral completa, disminuyendo el tiempo de exposición a la nutrición parenteral. De igual manera estimular la lactancia materna exclusiva y el uso de fortificadores de leche materna en los pacientes prematuros, con el objetivo de brindar los nutrientes adecuados para su crecimiento.

Referencias Bibliográficas

1. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic bone disease of prematurity: Diagnosis and management. Front Pediatr. 2019;7(APR):1–8.
2. Moreira A, Jacob R, Lavender L, Escaname E. Metabolic bone disease of prematurity. Neoreviews. 2015;16(11):e631–41.
3. Ali E, Rockman-Greenberg C, Moffatt M, Narvey M, Reed M, Jiang D. Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: A cohort study. BMC Pediatr. 2018;18(1):1–7.
4. Vaccarello OO, Diez CM. BAOJ Pediatrics Prematurity Osteopeny or Metabolic Bone Disease. 2017;3(4):4–5.
5. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. J Clin Transl Endocrinol [Internet]. 2014;1(3):85–91. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2014.06.004
6. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2007;357(19):1893–902.
7. Eichenwald EC. Apnea of Prematurity. Pediatrics. 2016;137(1):1–7.
8. Karpen HE. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. Clin Perinatol [Internet]. 2018;45(1):129–41. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.11.005
9. Underland L, Markowitz M, Gensure R. Calcium and phosphate hormones: Vitamin D, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor 23. Pediatr Rev. 2020;41(1):3–11.

10. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: Causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104(5):F560–6.

11. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. J Pediatr. 2014;164(3):499–504.

12. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGED. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. Med (United States). 2016;95(37):1–5.

13. Gentle SJ, Travers CP, Carlo WA. Caffeine controversies. Curr Opin Pediatr. 2018;30(2):177–81.

14. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. Children. 2019;6(11):118.

15. Muiños SC, Briceño VS, González GC, Medrano EY, Carrocera LF, Martínez PIB, et al. Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos? Perinatol y Reprod Humana [Internet]. 2015;29(3):106–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.004

16. Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? Pediatr Neonatol [Internet]. 2017;58(5):391–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.10.003

17. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. 2020;25(1):101086. Available from: https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101086

18. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. Am J Public Health. 1989;79(3):340–9.

19. 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. 2021;45(6):1268–74.

Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Versión 02

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO CODIGO INTERNO _____

INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN RELACIÓN CON LA DOSIS ACUMULADA DE CAFEÍNA ADMINISTRADA A RECIÉN NACIDOS MENORES DE 32 SEMANAS

25/09/2020

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander (UIS) y el Hospital Universitario de Santander (HUS). Esta investigación se adelanta en el Hospital Universitario de Santander.
La investigadora principal es la Doctora Deisy Tatiana Gómez Alzate, Médico residente de pediatría de la UIS. El director del trabajo es el Dr. Luis Alfonso Pérez Vera, Médico pediatra, neonatólogo. Además, como asesor epidemiológico se tendrá al Dr. Luis Alfonso Díaz, especialista en epidemiologia.
Mediante el presente documento se le presenta el proyecto de investigación. A continuación, recibirá información acerca de la enfermedad objeto del estudio y de las características del método de trabajo.

OBJETIVO
Evaluar si la administración de cafeína incrementa la incidencia de EMO, en relación con la dosis acumulada en recién nacidos pretérminos menores de 32 semanas de edad gestacional.

PROCEDIMIENTO
Se elegirán los posibles pacientes para ingresar al estudio, de las salas de recién nacidos de la E.S.E. Hospital Universitario de Santander. Se tomarán los datos de la historia clínica después de obtener el consentimiento informado por parte del representante legal. Estos datos solo se utilizarán para el desarrollo del estudio.
Si usted elige no participar en el estudio, no habrá ninguna consecuencia desfavorable para el cuidado de su hijo, su seguimiento igual deberá ser garantizado por su entidad prestadora de salud. Si decide participar, los datos recolectados se mantendrán de manera confidencial.

RIESGOS E INCOMODIDADES

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

La participación en este estudio no representa ningún riesgo para la salud e integridad del paciente, ya que en el presente estudio no se realizarán procedimientos experimentales o intervenciones de tipo quirúrgico, así como tampoco se tomarán muestras de sangre ni de ningún otro tipo, adicionales a las que se toman dentro del estándar de cuidado en la unidad de recién nacidos del HUS.

ACLARACIONES:

- La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria, por lo tanto, no recibirá ningún pago por su participación.
- No tendrá que realizar algún gasto durante el estudio.
- Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento que desee, aun cuando la investigadora a cargo no se lo solicite o recomiende, las razones de su decisión serán respetadas en su total integridad y autonomía. Es decir, la libertad de retirar su consentimiento informado.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para el cuidado de su hijo(a) si usted elige no participar en el estudio.
- En el trayecto del estudio usted puede solicitar información actualizada de forma oral y/o por escrito sobre el estudio, a la investigadora principal Deisy Tatiana Gómez Alzate.
- La información en este estudio mantendrá estrictamente la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, así mismo asegurando su no identificación en las publicaciones del estudio. Para proteger la identidad de las participantes al inicio del estudio se le asignará un código mediante el cual será identificada durante todo el proceso, a la información que suministre solo tendrá acceso la investigadora.

25/09/2020

El presente documento se firmará en duplicado quedando una copia en su poder.
Al tener alguna duda sobre este estudio puede preguntarnos en cualquier momento sobre todo lo relacionado con el estudio. Puede contactarse con la Dra Deisy Tatiana Gómez Alzate en la dirección: Carrera 33 No. 28 – 126, en el 10 piso del Hospital Universitario de Santander, al teléfono 6346110 extensión 328, o al correo electrónico dtga30@gmail.com. Para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el Comité de Ética en Investigación Científica de la UIS, en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext. 3808, o enviar correo electrónico a: comitedetica@uis.edu.co y con el Comité de Ética del Hospital Universitario de Santander, al correo electrónico comiteeticaeinvestigacion@hus.gov.co y teléfono 6910030: ext. 182.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Al firmar este consentimiento, acepta que entiende la información que se le ha presentado con respecto a beneficios, riesgos y que está de acuerdo en autorizar la participación en este estudio.

Yo, _____ identificado con documento de identificación: No. _____ de _____, acepto voluntariamente que se tomen los datos que se requieran a mí o a mi hijo(a) del cual soy el/la representante legal, con el fin de realizar el estudio: **INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN RELACIÓN CON LA DOSIS DE CAFEÍNA ADMINISTRADA A RECIÉN NACIDOS MENORES DE 32 SEMANAS.**

Así mismo, declaró que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el manejo que se le dará a la información suministrada. Doy mi consentimiento para participar en este estudio investigativo. A la vez, yo recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

25/09/2020

En constancia firmo a los ____días, del mes de _____, del año____

Nombre de la paciente, acudiente o representante legal

Firma: _____
Número de Documento: _____

_____ _____
Nombre testigo 1 Firma
Número de Documento: _____
Parentesco: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____

_____ _____
Nombre testigo 2 Firma
Número de Documento: _____
Parentesco: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____

_____
Responsable de toma de consentimiento informado

Anexo 2. Aval de comités de ética

CEINCI

4110

Bucaramanga, 25 de septiembre de 2020

Estudiante
DEISY TATIANA GÓMEZ ALZATE
Investigadora principal
Especialización en Pediatría
Escuela de Medicina
Facultad de Salud
Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga

Asunto: Aval Comité de Ética proyecto, "Incidencia y severidad de la enfermedad metabólica ósea en relación con la dosis acumulada de cafeína administrada a recién nacidos menores de 32 semanas".

Cordial Saludo. El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) en reunión con presencialidad remota realizada del día 25 de septiembre de 2020, según consta en el Acta N° 16, evaluó los ajustes realizados al proyecto del asunto y al respecto conceptúa:

En consideración a que el proyecto cumple con todos los requerimientos del CEINCI-UIS, el Comité acuerda por consenso, **APROBAR** el documento en digital y el consentimiento informado en su última versión.

No obstante, se solicita emplear las estrategias que considere necesario para verificar que el consentimiento informado ha sido comprendido por los participantes. De igual forma, adoptar los mecanismos necesarios para garantizar la confidencialidad de la información recabada. Todo ello amparado en lo reglamentado en la Ley Estatutaria 1581 de 2012 del Congreso de la República de Colombia, por la cual se dictan disposiciones para la protección de datos personales, Decreto 1377 de 2013 "Por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 1581 de 2012", en la Resolución de Rectoría 1227 del 22 de agosto de 2013, sobre el tratamiento de datos personales. Además, recomendamos tener presente los criterios y procedimientos establecidos por el Hospital Universitario de Santander para el acceso a la información y a los participantes. Finalmente, socializar los resultados generados en este proyecto en las instancias correspondientes.

Por otra parte, cabe señalarse que en el marco del convenio entre los Comités de Ética de la E.S.E-Hospital Universitario de Santander y de Ética en Investigación Científica de la UIS, al tenor de las disposiciones establecidas en la Ley 1581 de 2012 (protección de los datos personales), se sugiere no establecer como procedimiento para recabar la información de los pacientes, la consulta total y

Elaboró César Hastamorir, revisó Francisco Espinel y aprobó José Luis Osma Rueda.

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
Centro, Carrera 19 - calle 35 - 02, Piso 2.
PBX: (7) 6344000 Ext. 3808, Bucaramanga, Colombia.
E-mail: comitedetica@uis.edu.co http://www.uis.edu.co

4110

libre de sus historias clínicas, en su lugar se recomienda solicitar únicamente la información que requiera el estudio respecto de los participantes incluidos en el proyecto investigativo; exclusivamente deberá consultarse las variables de interés para la investigación. Así entonces, deberá solicitar la información a quien corresponda y realizar el seguimiento respectivo de ésta. En conclusión, el CEINCI se permite aclarar que la información de los pacientes está protegida y bajo custodia de las instituciones prestadoras de los servicios de salud, por lo tanto, son éstas quienes tienen la potestad para determinar si es posible, o no, otorgar la autorización de la consulta de la información requerida en la investigación.

Finalmente se agrega a lo anterior la sugerencia de hablar de metabolismo óseo, así como también tener en cuenta el cálculo de las variables.

De igual manera solicitamos que se remita al correo del Comité, información de las siguientes circunstancias, cuando lleguen a ocurrir:

- Reporte de mala práctica científica por parte de cualquier miembro del equipo investigador.
- Notificación previa de las modificaciones realizadas al protocolo.
- Reporte de cualquier eventualidad que usted considera deba conocer el CEINCI-UIS.
- Informe de avance sobre los aspectos éticos según guía e instructivo anexo. Este informe debe enviarse a la mitad del desarrollo de la investigación y al finalizar la misma según el cronograma establecido en el Formato FIN 65.
- El informe debe ser enviado al correo: ceinci.seguimientos@uis.edu.co

En el momento del seguimiento se verificará el cumplimiento de las consideraciones éticas.

En nombre del CEINCI-UIS le ofrecemos el apoyo que usted considere necesario, para la aplicación y salvaguarda de los asuntos éticos durante la investigación.

Atentamente,

JOSÉ LUIS OSMA RUEDA
Presidente
CEINCI- UIS

FRANCISCO ESPINEL CORREAL
Secretario
CEINCI- UIS

Copia: Profesor Luis Alfonso Pérez Vera (Departamento de Pediatría), director del proyecto de investigación.
Profesor Germán Lauro Pradilla, coordinador de la Especialización en Pediatría.
Archivo Comité de Ética en Investigación Científica.

Elaboró César Hastamorir, revisó Francisco Espinel y aprobó José Luis Osma Rueda.

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
Centro, Carrera 19 - calle 35 - 02, Piso 2.
PBX: (7) 6344000 Ext. 3808, Bucaramanga, Colombia.
E-mail: comitedetica@uis.edu.co http://www.uis.edu.co

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO

Por una atención en salud humanizada, segura y sostenible

9000- SSAC-000345 -2020

Bucaramanga, 17 Diciembre de 2020

PARA: Investigadora Principal
DEISY TATIANA GÓMEZ

ASUNTO: Evaluación técnica del protocolo de Investigación ***Incidencia y severidad de la enfermedad metabólica ósea en relación con la dosis acumulada de cafeína administrada a recién nacidos menores de 32 semanas***

Cordial Saludo.

Atentamente, me permito comunicarle que en el Comité de Ética en Investigación realizado el dia 11 de diciembre del 2020 según consta en el acta N° 10 se analizó y se APROBÓ la propuesta del proyecto contenido en el asunto y el cual usted lidera.

Se solicita al investigador presentar un informe de avance del proyecto transcurrido **6 meses** de esta notificación.

Es importante recordar que, al finalizar el proyecto investigativo, debe presentar al comité de Ética en Investigación CEI HUS una copia de los productos derivados del Protocolo (Articulo, Capitulo de Libro, Libro Tesis o Presentación en Congreso).

Atentamente,

ÁLVARO GÓMEZ TORRADO
Presidente Comité de Ética en Investigación E.S.E HUS

Proyecto: Doris Pabón Villamizar- (Profesional Universitario) – (Gestión Integral)