

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

" NIVELES PLASMATICOS DE FOSFATASA ALCALINA
EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS "

(Estudio prospectivo, para detección temprana de Raquitismo,
realizado en el Hospital Roosevelt, 1984)

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

ANA ELIZABETH CCYOY ESTACUY

En el Acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE

I-	TITULO	
II-	INTRODUCCION	1
III-	DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
IV-	REVISION BIBLIOGRAFICA	5
V-	MATERIAL Y METODOS	19
VI-	PRESENTACION DE RESULTADOS	21
VII-	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	31
VIII-	CONCLUSIONES	35
IX-	RECOMENDACIONES	37
X-	RESUMEN	39
XI-	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41

INTRODUCCION

Los recién nacidos prematuros siguen siendo de especial importancia por la alta frecuencia con que nacen, siendo factores determinantes en la mortalidad neonatal por su bajo peso al nacer y premadurez. En el Hospital Roosevelt el 9% de partos atendidos al año son recién nacidos prematuros.

Se ha reportado que la actividad de la Fosfatasa Alcalina en plasma es un indicador temprano y sensible de raquitismo en prematuros, la detección y tratamiento temprano del raquitismo tiene muy importantes implicaciones para el crecimiento lineal de recién nacidos prematuros. (12) (19) (22)

La predisposición de un recién nacido prematuro al raquitismo ha sido conocido por muchos años y es un hallazgo creciente por los infantes que nacen de bajo peso, lo que afectaría el crecimiento posterior de estos niños. (12)

Por lo tanto es importante el estudio de Niveles Plasmáticos de Fosfatasa Alcalina en Recién Nacidos Prematuros, para la detección temprana de Raquitismo y para dar a conocer la relación de fosfatasa alcalina y daño óseo.

El presente estudio se realizó en el Hospital Roosevelt, departamento de Pediatría, servicio de Neonatología, salas de Alto y Mínimo riesgo y en Clínica de Niño Sano, siendo la población objeto de estudio 66 recién nacidos prematuros, quienes na-

Se tomaron tres muestras de Fosfatasa Alcalina, a cada uno de los pacientes, la primera muestra a los cinco días de edad, la segunda muestra a los quince días de edad y la tercera muestra a los dos meses de edad. En el Hospital R. de los Prematuros.

El propósito del presente estudio es destacar la utilidad diagnóstica de la Fosfatasa Alcalina en recién nacidos prematuros, para la detección de Raquitismo.

El recién nacido prematuro tiene tendencia a presentar rasma, se ha reportado una incidencia de 13 a 32%, siendo cada vez más reconocido como una causa significativa de morbili-

(16) (17)

Siendo significativa en el raquitismo la actividad elevada de la fosfatasa alcalina en plasma en infantes pretérmino, es importante estudiar los niveles plasmáticos de ésta, ya que es valiosa para buscar enfermedad activa y en diagnóstico, pero en la actualidad no hay datos normales de referencia disponibles para recién nacidos prematuros.

La actividad de la fosfatasa alcalina en plasma, está generalmente elevada en raquitismo activo, por lo que mediciones seriadas son útiles en predecir la enfermedad, ya que el reconocimiento y tratamiento temprano del raquitismo activo previene daño subsecuente del hueso y fracturas, así como retraso del crecimiento. (12) (19) (22)

REVISION BIBLIOGRAFICA

El Raquitismo es una enfermedad del esqueleto en crecimiento caracterizado por una disminución de su mineralización y falla en el depósito de sales de calcio y fósforo, que produce ablandamiento de los huesos que los hace especialmente susceptibles a deformarse. (25)

Formación del hueso, metabolismo del fósforo-calcio y su regulación: el esqueleto inicial del embrión es una estructura cartilaginosa con un alto contenido de agua, dúctil y blanda, que va calcificándose.

a) Formación de hueso embrionario intramembranoso: es un típico proceso de autoiniciación biológica, por el cual se crea y deposita un lecho delgado de hueso fibroso inmaduro.

b) Osificación endocondral: constituye el proceso fundamental de crecimiento óseo del niño, crea y agrega nuevas trabéculas y aumenta la longitud del hueso.

c) Formación ósea del esqueleto del adulto: la formación ósea incluye en una primera etapa la síntesis de una matriz proteica de tejido colágeno y en la segunda, el depósito de cristales de hidroxiapatita o moléculas complejas de fosfato de calcio, que constituye su calcificación. (25)

Para que estos procesos puedan realizarse se requieren concentraciones sanguíneas adecuadas de calcio y fósforo, un trabajo celular especialmente en los osteoblastos y un sistema de regulación en que participan la vitamina D, la hormona paratiroidea, la calcitonina. (25)

Es fundamental para la patofisiología del raquitismo la homeostasis del calcio y fósforo; el 99% del calcio del organismo está en los huesos, donde forma el componente inorgánico del hueso dándole solidez. (14) (28)

El calcio es regulado por: la hormona paratiroidea, calcitonina y la 1,25 hidroxicalciferol (vitamina D activa).

En los recién nacidos prematuros es posible que el calcio endógeno sea deficiente, o los mecanismos envueltos en el incremento del depósito óseo sean deficientes (tal como la hormona paratiroidea, la vitamina D), o el aporte exógeno de calcio podría ser deficiente (usualmente en forma de leche), en estas condiciones se puede presentar hipocalcemia. (25)

En recién nacidos pequeños a edad gestacional, con asfixia perinatal, hijos de madres diabéticas, el calcio absoluto aportado por la dieta es generalmente pobre y éste podría ser un factor causal de hipocalcemia. (5)

La Hormona Paratiroidea: incrementa la mineralización ósea por el depósito de calcio, incrementa la resorción renal de calcio, posiblemente incrementa la absorción por el intestino, estimula la producción de 1,25 (OH)₂D₃. En los prematuros la hormona paratiroidea funciona y responde efectivamente a los 6 días de vida.

La Calcitonina: disminuye la movilización de calcio del hueso e incrementa la excreción renal de calcio. En los prematuros las altas concentraciones de calcitonina, parecen relacionarse con las bajas concentraciones de calcio, provocando una tendencia hacia la hipocalcemia neonatal.

La vitamina D: actúa en el intestino incrementando la ab-

sorción de calcio, movilizándolo calcio del hueso y por reabsorción de calcio por el riñón.

La vitamina D puede atravesar la placenta, la concentración sérica de 25(OH)₂D₃ en los prematuros se relaciona a la edad gestacional; la absorción de la vitamina D está disminuida en el prematuro de muy bajo peso, además el hígado inmaduro es incapaz de transformar vitamina D en 25 hidroxicolecalciferol. - La mayor acción de la vitamina D en el hueso, es la mineralización y movilización del calcio, la formación ósea es aumentada por la vitamina D (predominantemente cuando la suplementación es adecuada en calcio y fósforo para una óptima mineralización), hormona del crecimiento y estrógenos. La disminución en la mineralización ósea del prematuro puede relacionarse a la pobre aportación de minerales o desórdenes en la vitamina D.

El depósito de reservas óseas de calcio puede ser suspendido por una escasez temporal, teniendo consecuencias tardías como desmineralización ósea e inclusive llegar al raquitismo. (7) - (8) (25) (33) (36)

Peter K. Lewin y colaboradores en 1970, en el Hospital para Niños enfermos de Toronto, Canadá; realizó un estudio en donde cuatro infantes de bajo peso al nacer, desarrollaron raquitismo por deficiencia de vitamina D, con peso al nacer menor de 1,500 gramos, todos recibieron una fórmula de leche conteniendo vitamina D 400 UI, pero no recibieron suplemento adicional. Concluyeron que la ingesta de vitamina D fue inadecuada, causando raquitismo iatrogénico en infantes de bajo peso. (24)

Prakash Kulkarni y colaboradores, en 1977 en el Hospital de Cuidados Intensivos, de la Unidad Neonatal de Kansas, demostró raquitismo en infantes de muy bajo peso al nacer; la deficiencia de vitamina D, calcio y fósforo fueron los factores impli-

cados, 22 infantes presentaron raquitismo, con peso al nacer menor de 1,500 gramos, 10 presentaron marcado craneotabes, 6 múltiples fracturas, recibieron suplemento de vitamina D, calcio y fósforo, concluyeron que la causa de raquitismo, fue el bajo peso al nacer y la deficiencia de calcio, fósforo y vitamina D. (23)

Patogénesis de raquitismo: la patogénesis del raquitismo en infantes prematuros de bajo peso al nacer es complejo y puede involucrar la inadecuada ingesta o absorción de fósforo, calcio, vitamina D, a través de órganos inmaduros. (7) (8) (33) (36)

Hillman y Haddad fundamentaron una inadecuada 25 hidroxilación de la vitamina D en el hígado del prematuro, pero Wolf encontró que la 25 hidroxilación es posible después de la 32 a 34 semanas de gestación. Seino Y. postuló el problema de la 1 alfa hidroxilación en el riñón. Estos pacientes pueden tener anormal o reducido el metabolismo de vitamina D. (5) (26) (27) (32)

N. McIntosh y colaboradores en 1981, en el Hospital de San Jorge; observaron extremado bajo peso al nacer en 8 infantes, menor de 1,000 gramos, quienes desarrollaron raquitismo, recibieron lactancia materna, alta suplementación de ergocalciferol 2,000 u por día, se realizó estudio radiológico, confirmando diagnóstico, su edad postnatal fue de 8 semanas, todos recibieron alfacalciferol, en 4 infantes se curó el raquitismo con el tratamiento, los otros curaron espontáneamente, sin cambios en el tratamiento. El propósito de este estudio fue determinar la incidencia de raquitismo, siendo de 32%, y de establecer la insuficiente ingesta de vitamina D. (27)

Histopatología del raquitismo neonatal: hay un aumento del grosor de la unión costocondral, esto es debido a la expansión en el espesor lateral ancho de la placa del cartílago y a la producción de una espesa banda osteoide, con actividad osteoblastica nor-

mal o aumentada hay un depósito de abundante osteoide directamente sobre el cartílago. El fallo de la resorción osteoclástica ocurre desde que los osteoclastos pueden solamente remover el material calcificado, como resultado el cartílago es inadecuadamente removido y hay una irregular invasión de vasos sanguíneos y la formación del hueso debajo del periostio es menos afectada, alcanza osificación de los lados y produce la característica copa. (14) (25) (28) (33) (36)

En diversos sentidos se forman canales, en cuyas paredes se depositan los osteoblastos, los que comienzan a secretar osteoide, el que no se calcifica y acumula en forma anormal, especialmente hacia el centro, donde la alteración es mayor. En el hueso raquítico desaparece la línea de calcificación provisoria, se acumula tejido osteoide en la zona condroepifisaria (aumentando el diámetro transversal), bajo el pericondrio, en la superficie de la diáfisis y sobre el tejido membranoso en los huesos de la bóveda del cráneo. (25) (33) (36)

La metafisis raquítica queda así formada por cartílago y osteoide, y se presenta ensanchada; la acumulación de tejido osteoide conduce a un reblandecimiento progresivo del hueso (ya que la mineralización no se produce), y a la formación de excrecencias óseas irregulares e insuficientemente calcificadas. La mejoría de estas lesiones se manifiesta primeramente por la reaparición de la línea de calcificación en el sitio habitual, continuando la osificación normal a partir de esta zona; a nivel de los huesos largos la alteración más importante se encuentra en la metafisis, con engrosamiento de ella, que se traduce en clínica por el rosario costal y engrosamiento de la epífisis; en los huesos planos se pueden formar excrecencias por el aumento del tejido osteoide y hay también menor dureza. (11) (30) (33) (36)

Jean J. Steichen y colaboradores, en 1980, en el Hospital

de Research, Cincinnati, Ohio; realizaron un estudio de concentraciones elevadas séricas de 1,25 dihidroxivitamina D en raquitismo de pacientes con muy bajo peso al nacer, menor de 1,500 gramos, edad gestacional menor de 32 semanas, recibieron lactancia materna, lactancia artificial, más suplemento, vitamina D 400 UI/día, calcio 60 mg/Kg/día, fósforo 53 mg/Kg/día; 5 infantes desarrollaron raquitismo a los 2 meses de edad postnatal, presentaron craneotabes, rosario raquítrico, fractura espontánea; las concentraciones de 25 hidroxivitamina D fueron bajas, el calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea, calcitonina, presentaron valores normales; la mineralización del hueso fue encontrada extremadamente baja, después del tratamiento con fórmulas y suplemento adicional de calcio y fósforo, tuvieron una rápida mineralización ósea. Concluyeron que el raquitismo puede ser causado por la deficiencia de calcio y fósforo, más que por la deficiencia de metabolismo de la vitamina D. (35) (1) (17) (34)

El raquitismo característicamente ocurre en infantes prematuros alimentados a pecho sin suplemento, ya que ha sido enfatizado que los infantes de bajo peso, necesitan mayor contenido de fósforo y calcio en su dieta, siendo una necesidad en el recién nacido prematuro no tener suficiente calcio y fósforo, para obtener una mineralización ósea normal.

La leche de pecho tiene insuficiente contenido de fósforo, ha sido bien argumentado que cuando hay suficiente ingesta de vitamina D e inadecuada ingesta de calcio y fósforo, es un factor mayor en causar raquitismo del prematuro, y causa de esto muchas nuevas propiedades de fórmulas lácteas para infantes prematuros que contienen calcio y fósforo adicional han sido introducidas; en varias unidades neonatales usan estas fórmulas para complementar la alimentación de infantes prematuros. (6) (13) (21) (24)

El diagnóstico de raquitismo es usualmente establecido por clínico, bioquímica y criterio radiológico:

Cuadro clínico: retardo en el crecimiento longitudinal, engrosamiento de la epífisis de las muñecas, craneotabes, fracturas espontáneas, rosario raquítrico, en síntesis las alteraciones generales del lactante raquítrico son inconstantes e inespecíficas; hay alteraciones neuropsíquicas: irritabilidad, insomnio, anorexia, retardo en el desarrollo psicomotor. (11) (25) (30) (33) (36)

Alteraciones Químicas: el calcio puede estar normal o discretamente descendido, fósforo disminuido, producto calcio-fósforo disminuido, la fosfatasa alcalina que se considera como un índice de actividad osteoblástica están aumentadas en forma precoz y constante. (12) (19) (22)

La Fosfatasa Alcalina: es un grupo de isoenzimas que catalizan la hidrólisis de ésteres de fosfato en un pH alcalino. Estas enzimas están presentes en hueso, intestino, riñón, hígado, placenta, leucocitos y otros tejidos humanos.

El incremento de la actividad de fosfatasa alcalina en suero se relaciona con aumento de crecimiento del hueso, debido a un incremento importante de la isoenzima originada en éste.

La función específica en la formación de hueso es desconocida, sin embargo la asociación con osteoblastos y condrocitos, durante la formación y crecimiento normal del hueso, restauración ósea y en la proliferación anormal del hueso es bien establecida. En deficiencia congénita de fosfatasa alcalina, hipofosfatasa es presente y el desarrollo del esqueleto y dentario es alterado.

La actividad de fosfatasa alcalina está aumentada en desór

denes óseos asociados con aumento de actividad osteoblástica. En niños con problemas relacionados con mala absorción de vitamina D, tienen como resultado secundario un aumento en la actividad de fosfatasa alcalina en plasma.

Los rangos del valor normal de fosfatasa alcalina, están relacionados paralelamente con el desarrollo y madurez de cada individuo.

Los valores de fosfatasa alcalina pueden ser alterados por factores óseos, hepáticos, intestinales, como por ejemplo: Enfermedad de Paget, Osteomalacia, Hiperparatiroidismo, Sarcoma osteoblástico, Tumores-metastásicos óseos y Raquitismo. (4) (15) (18)

En infantes pretérmino son comunes tanto el raquitismo como la actividad elevada de la fosfatasa alcalina del plasma. La medición de la actividad de la fosfatasa alcalina en el plasma es valiosa, para buscar enfermedad activa y en diagnóstico; pero no hay datos normales de referencia disponibles para bebés pretérmino. (7) (8) (12) (19) (22)

Ilka Kovar y colaboradores, en 1981, en el Hospital de Westminster, Londres, realizaron un estudio en 30 bebés pretérmino, con peso al nacer ($1,580 \pm 410$ gramos), edad gestacional (31 ± 2.5 semanas), se hicieron mediciones seriadas de la actividad de fosfatasa alcalina en plasma, calcio y fósforo. Todos los infantes estudiados, recibieron leche materna suplementada con una fórmula comercial estándar, durante las primeras 48 horas, se dió calcio para mantenimiento con dextrosa por vía venosa, todos recibieron 400 unidades de calciferol por día, en 4 infantes se diagnosticó raquitismo, por criterio clínico, bioquímico y radiológico. Los síntomas clínicos incluyeron: retardo en el crecimiento longitudinal, inflamación de la muñeca, fractura espon-

tánea; el examen radiológico mostró un acrestamiento y achataamiento de la metáfisis de los huesos largos, los patrones de la actividad de fosfatasa alcalina en plasma, el pico medio de actividad fue 3068 ± 443 u/l, a una edad postconcepcional promedio de 39.8 (rango de 36-42 semanas). Tratamiento: un infante fue tratado con altas dosis de calciferol (2,000 unidades por día), los otros 3 recibieron 1 alfa hidroxicolecalciferol en dosis de 0.8 2.0 ug/Kg/día, sin suplemento mineral. Concluyeron que la fosfatasa alcalina, es un indicador temprano de raquitismo en prematuros. (19) (22) (2)

El número de infantes prematuros de bajo peso al nacer que sobreviven al período neonatal está aumentando.

En Guatemala, la atención de partos institucionales es de 29 a 30%, siendo del 10 al 15% recién nacidos prematuros.

En el Hospital Roosevelt el 9% del total de nacimientos al año son recién nacidos prematuros.

En su tesis "El Recién Nacido del Hospital Roosevelt", la Dra. Yadira Castañeda, concluye que el 14.6% de neonatos tiene un peso menor de 2,500 gramos.

El Dr. Luis Gustavo Orozco B. en su tesis "Determinación de índices de alto riesgo en la mortalidad neonatal" en 1983, reporta que los mejores indicadores de riesgo de mortalidad para los neonatos, lo constituyen el peso al nacer y la edad gestacional (66% y 61%) respectivamente. (29)

El raquitismo neonatal está siendo cada vez más reconocido como una causa significativa de morbilidad, y se ha reportado una incidencia de 32%. (26) (27)

El reconocimiento y tratamiento temprano del raquitismo activo puede prevenir daño subsecuente del hueso y fracturas, así como retraso del crecimiento. (3) (11) (20)

D.P. Davies, Glasgow y Thomas en 1977, en el Hospital para niños enfermos; describieron dificultad respiratoria con raquitismo en 4 infantes prematuros, peso menor de 1,500 gramos, edad gestacional menor de 32 semanas, recibieron lactancia materna y 400 UI de vitamina D, presentaron fosfatasa alcalina aumentada mayor de 1,000 UI/l, en 2 casos se observó craneotabes, en 3 infantes se asoció raquitismo y problema respiratorio; se dió tratamiento con vitamina D 1,000 a 2,000 unidades, se disminuyeron gradualmente, hasta llegar a 400 UI. Sugirieron que la deficiencia de vitamina D era la causa que ablandaba las costillas, debilitándolas, los músculos respiratorios se dirigían hacia atrás provocando las fracturas, por los movimientos respiratorios, dañando la respiración. (8) (11)

La actividad de la fosfatasa alcalina en el plasma está bastante aumentada sobre el rango de referencia de la niñez, en recién nacidos pretérmino, tanto en presencia como en ausencia de raquitismo activo, pero el rango de referencia de la actividad de la fosfatasa alcalina en neonatos pretérmino generalmente no está disponible en nuestro medio, reportes de otros países sugieren relación de daño óseo con fosfatasa alcalina mayor de 500 UI. - (12) (19) (22)

La actividad de la fosfatasa alcalina del plasma está generalmente elevada en raquitismo activo, creemos que mediciones seriadas podrían ser útiles en predecir la enfermedad; niveles de actividad de fosfatasa alcalina del plasma arriba de los rangos de referencia para niños y adultos son comunes en infantes prematuros con bajo peso al nacer; una actividad de fosfatasa alcalina en ausencia de enfermedad activa del hígado, arriba de cinco ve

ces el límite superior del rango de referencia de adultos puede ser normal para infantes pretérmino, un valor de seis veces sobre el límite superior del rango de referencia del adulto indica una radiografía para excluir raquitismo, y un valor de siete veces y media el límite superior del rango de referencia del adulto es compatible con enfermedad activa, raquitismo. La actividad de la enzima varía en estos infantes, en la edad postconcepcional, los cambios pueden representar una respuesta de los osteoblastos a la necesidad de rápida mineralización del hueso fuera del útero, una respuesta a la falta de sustrato como calcio y fósforo con mineralización inadecuada y consumo inadecuado de metabolitos de vitamina D. Estos patrones de actividad de la fosfatasa alcalina del plasma representan una fase de crecimiento en la cual la mineralización del hueso aventaja al suministro de sustrato y que sólo en algunos infantes ésta causa enfermedad activa y raquitismo clínico, una relación significativa fue encontrada entre la elevada actividad de fosfatasa alcalina con cambios radiológicos de osteoporosis, cambios metafisarios, reacción periosteal, desmineralización ósea. (7) (8) (12) (19) (22)

E. J. Glass y colaboradores, en 1981, realizaron un estudio en 349 infantes, con edad gestacional de 26 a 40 semanas, observaron diferencias significativas entre infantes a término y pretérmino, los valores elevados de fosfatasa alcalina fueron asociados con el corto período de gestación. En 51 infantes pretérmino, con peso menor de 1,500 gramos al nacer, se midió cada semana durante su estadío en el hospital, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, a 42 pacientes se les realizó estudio radiológico encontrándose relación significativa, entre la elevada actividad de fosfatasa alcalina y cambios radiológicos, osteoporosis, cambios metafisarios, reacción periosteal. Durante el estudio fueron dados 400 UI de vitamina D₂ al día por vía oral, 100 U/Kg/ día por vía venosa, si la actividad de la fosfatasa alcalina excedía de 500 u/l, la vitamina D₂ se incrementaba a 1,000 u/día.

Los infantes con valores altos de fosfatasa alcalina fueron de bajo peso al nacer y de baja gestación. (12)

La actividad de la fosfatasa alcalina del plasma puede ser estimada en la mayoría de laboratorios clínicos, por eso es una prueba selectiva conveniente para detectar raquitismo. Las evaluaciones de metabolitos de vitamina D (otra posible prueba alternativa) generalmente está disponible sólo en laboratorios especializados y la concentración de los metabolitos de vitamina D varía con el tipo y etiología del raquitismo.

No obstante las unidades comunes que expresan la actividad enzimática, la actividad actual de la fosfatasa alcalina en el plasma depende del método usado, dentro de las muchas variables que afectan el valor están: el sustrato, el sistema bofer y la temperatura usada; por eso sugerimos que las actividades de tales enzimas deberían expresarse como un múltiplo del límite superior al rango de referencia del adulto, valores que están disponibles en la mayoría de laboratorios bioquímicos clínicos. (12) (16) (19) (22)

En varias unidades neonatales de otros países, es una práctica corriente el uso de exámenes de rayos X periódicos para seleccionar raquitismo preclínico; el uso de estimaciones seriadas de la fosfatasa alcalina plasmática podría evitar la necesidad de éstos exámenes radiológicos.

Deben tenerse presente las alteraciones anatomopatológicas del raquitismo para comprender los signos radiológicos: la opacidad de los rayos está dada por el contenido de calcio del hueso, por lo tanto los tejidos osteoide y cartilaginoso son escasamente visibles, y la línea de calcificación provisoria es claramente visible a rayos en forma de una línea nítida y recta en la zona condroepifisaria, significando la normalidad del proceso de

osificación.

Se reporta que entre los signos clínicos radiológicos se ha observado: desmineralización ósea, osteoporosis, cambio en la metáfisis, espesamiento periostal, fracturas en tallo verde. (12) (19) (22) (30) (36)

En estadio temprano, el raquitismo no es detectado por rayos X, cambios histológicos son evidentes en los huesos y cambios químicos pueden ser detectados en suero semanas antes de ser detectados por radiografías.

Los sitios distales de cúbito y radio son los óptimos para la demostración de lesiones tempranas, cambios significantes son a menudo visibles en el cúbito, cuando la apariencia del radio puede ser normal. Los principales hallazgos para diagnóstico son la rarefacción e irregularidad de la placa epifisaria, la afectación de la metáfisis puede ser cóncavo y escasamente dilatado, cambios significantes en el tallo son hallazgos patognómicos y de diagnóstico que pueden hacerse inmediatamente con la inspección de los films; los signos diagnósticos aquí son similares a aquellos en estadio temprano pero más marcados; la sombra de la placa epifisaria es ausente y el segmento terminal del tallo, la metáfisis raquítica es parcialmente o totalmente invisible, esto es visto solamente en raquitismo, el espacio entre el final visible del tallo y estas áreas visibles colindantes de centros de osificación epifisaria son oscuras; esta anormal oscuridad radioluscentia entre los centros de osificación epifisaria y parte distal del tallo da una apariencia de zona intermedia raquítica y patognómica de raquitismo. La parte distal del tallo es liso y en otros casos deshilachado, cuando este deshilachamiento es largo y longitudinalmente paralelo da una apariencia de cerdas de cepillo, el final del tallo puede ser recto o hundido de fuera a dentro y cóncavo central o parecido a una copa. El abombamiento es co-

mún en ambas partes distales del peroné, tibia y cúbito, la parte distal del radio es menos frecuente afectada que la parte distal del cúbito, estas concavidades sin embargo no son nunca observadas en los huesos del codo y raramente en los huesos de la rodilla. La osificación de centros epifisarios de huesos del carpo y tarso evidencian cambios radiológicos similares a aquellos huesos tubulares, el margen de estos huesos poseen una formación de placa similar a los huesos tubulares, desaparece la esponjosa convirtiéndose en osteoporosa, en casos severos los centros de osificación pueden hacerse invisibles durante el estado activo del raquitismo y reaparecer cuando hay curación. La primera evidencia de curación es la aparición de la placa epifisaria; la recalcificación de la placa epifisaria da una apariencia de una sombra de incremento de densidad en la metáfisis raquítica visible en la parte distal del tallo antes de la placa epifisaria, la radiolucencia de la metáfisis raquítica interpuesta entre la nueva placa epifisaria calcificada y visible en la parte distal del tallo no es todavía mineralizada y da una apariencia de tejido blando, la recalcificación de segmentos terminales producen una falsa apariencia de rápido aumento en la extensión del tallo, cambios análogos se desarrollan en los centros de osificación epifisaria, un anillo marginal se va observando alrededor de la zona de oscuridad, el crecimiento de la corteza es usualmente lento y tan notorio radiológicamente, estos similan a aquellos producidos por la sífilis (osteoperiostitis). (8) (25) (27) (33) (34) (36)

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital Roosevelt, departamento de Pediatría, servicio de Neonatología, salas de Alto y Mínimo Riesgo y en Clínica de Niño Sano.

Se estudiaron un total de 66 recién nacidos prematuros, edad gestacional menor de 37 semanas, la cual fue determinada por el método de Dubowitz modificado; peso menor de 2,500 gramos, la adecuación del peso para la edad gestacional determinada con la utilización de la tabla de Battaglia y Lubchenco con patología asociada como: Síndrome de dificultad respiratoria (SDR), Asfixia perinatal, Riesgo de sepsis, Hipoglicemia, Hiperbilirrubinemia, otros.

La alimentación recibida al nacer; consistió en lactancia materna alternada con lactancia artificial; la leche materna contiene un litro: vitamina D 4.2 UI, calcio 17 mEq/l, fósforo 9 mEq/l; la leche artificial, fórmula 1: contiene de vitamina D 400 unidades, calcio 30 mEq/l, fósforo 26 mEq/l, la fórmula 3: contiene fórmula a base de soya exenta de leche, vitamina D 400 unidades, calcio y fósforo 30 y 26 mEq/l. Algunos pacientes (los que presentaron Síndrome de dificultad respiratoria y Asfixia perinatal) recibieron gluconato de calcio 300 mg por Kg de peso, con 65 cc de solución dextrosa al 5 ó 10% por Kg de peso, administrada por cinco días, disminuyendo la dosis cada día; como también vitamina D 400 unidades por vía oral cada día, calcio y fósforo 1/2 cc por boca, dos veces al día. (10) (31)

A cada uno de los recién nacidos, previa asepsia y utilizando aguja estéril # 22 se le extrajo 1.5 cc de sangre de la vena, ésta muestra se colocó en frasco estéril para realizar fosfata alcalina, se tomaron 3 muestras: la primera muestra a los 5

días de edad, la segunda muestra a los 15 días de edad, la tercera muestra a los 2 meses de edad; obteniendo además información acerca de la alimentación recibida a los 2 meses de edad, el peso actual y suplemento vitamínico; recibieron 400 unidades de vitamina D al día, de fósforo y calcio 1/2 cc por vía oral dos veces al día, ya que en 100 ml hay suspensión coloidal de fosfato tricálcico al 5% en 18ml; respecto a la lactancia artificial además de la mencionada anteriormente, la fórmula 2: conteniendo 322 unidades de vitamina D, relación calcio/fósforo 1.5. (10) (31) En los recién nacidos prematuros los requerimientos nutricionales y vitamínicos diarios son: de calcio 4 a 6 mEq por Kg, fósforo de 2 a 4 mEq por Kg, vitamina D 400 UI al día.

La Fosfatasa alcalina se realizó por el método de Bessey, Lowry y Brock, todas las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Química Especial del Hospital Roosevelt, siendo los valores normales de fosfatasa alcalina de 20 a 300 mU/ml, al nacer, en el período neonatal y post-neonatal.

Teniendo reunido los resultados de las 3 determinaciones de fosfatasa alcalina, se realizó estudio radiológico de manos comparativas a los pacientes que presentaron alteración de fosfatasa alcalina, siendo interpretadas por el médico jefe del departamento de Radiología del Hospital Roosevelt.

Luego se procedió al análisis y procesamiento estadístico de los datos obtenidos, utilizando Estadística Descriptiva. (Promedio y Desviación típica o Desviación Standard).

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION DE PACIENTES: SEGUN EDAD GESTACIONAL, SEXO Y PATOLOGIA ASOCIADA. Hospital Roosevelt 1984.

Edad gestacional por Dubowitz	Sexo		Con Patología asociada				Sin Patología	
	M	F	SDR	Asfixia	Sepsis	Hipogli.	Hiperbili.	
28		1	1		1		1	
31	1	1	2	2			1	
32	6	3	9	3	4		1	
33	6	5	11	2	4	2	4	
34	7	5	8	3	8		2	1
35	5	8	6		7	1	1	2
36	5	5	3	1	5		3	3
37	5	3	2	1	3			5
Total	35	31	42	12	32	3	13	11

Promedio de edad gestacional: 34 semanas
Desviación Estandar: 1.84

SDR: Síndrome de Dificultad Respiratoria

CUADRO No. 2

NIVELES PLASMATICOS DE FOSFATASA ALCALINA EN RELACION A LA EDAD DEL PACIENTE. Hospital Roosevelt. 1984.

Fosfatasa Alcalina mU/ml	Primera muestra	Segunda muestra	Tercera muestra	Total
50	7	10	1	18
51 - 100	58	54	36	148
101 - 150	1	1	19	21
151 - 200		1	3	4
201 - 250			2	2
251 - 300			4	4
301 - 350				
351 - 400			1	1
Total	66	66	66	198
Promedio	72 mU/ml	64 mU/ml	115 mU/ml	84 mU/ml
Desviación Standard	16.69	20.21	69.64	27.42

Primera muestra: 5 días de edad
 Segunda muestra: 15 días de edad
 Tercera muestra: 2 meses de edad

CUADRO No. 3

RELACION DE FOSFATASA ALCALINA CON DAÑO OSEO.
 Hospital Roosevelt 1984.

Fosfatasa Alcalina mU/ml	No Raquitismo	Raquitismo
100	37	---
101 - 200	22	---
201 - 300	6	---
301 - 400	1	---
Total	66	---

CUADRO No. 4

RELACION DE FOSFATASA ALCALINA CCN DAÑO OSEO.
Hospital Roosevelt 1984.

Estudio radiológico	Fosfatasa alcalina 2 meses de edad				Total
	100	101-200	201-300	301-400	
Mineralización y desarrollo óseo bajo			1		1
Normal		2	5	1	8
No rayos X	37	20			57
Total	37	22	6	1	66

CUADRO No. 5

NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA CON PESO AL NACER.
Hospital Roosevelt 1984.

Peso al nacer en gramos	Fosfatasa alcalina mU/ml				Total	
	menor de 100		101 - 200			
	1a.	2a.	1a.	2a.	1a.	2a.
1500	15	14		1	15	15
1501 - 2000	32	31		1	32	32
2001 - 2500	18	19	1		19	19
Total	65	64	1	2	66	66

Promedio: 1,758

Desviación Estandar: 354

1a. muestra: 5 días de edad
2a. muestra: 15 días de edad

CUADRO No. 6

NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA CON ALIMENTACION AL NACER.
Hospital Roosevelt 1984.

Fosfatasa Alcalina mU/ml	Alimentación al nacer					Total 1a. 2a.
	LM más LA		LM + LA + Sup		Total	
	1a. muestra	2a. muestra	1a. muestra	2a. muestra		
50	2	5	5	5	7	10
51 - 100	25	22	33	32	58	54
101 - 150		1	1		1	1
151 - 200				1		1
Total	27	28	39	38	66	66

LM: Lactancia Materna
LA: Lactancia Artificial
Sup: Suplemento vitamínico
1a. muestra: 5 días de edad
2a. muestra: 15 días de edad

CUADRO No. 7

NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA CON PESO A LOS 2 MESES
DE EDAD.
Hospital Roosevelt 1984.

Peso en gramos	Fosfatasa Alcalina mU/ml				To- tal
	100	101 - 200	201 - 300	301 - 400	
2500	5	6	3	1	15
2501 - 3000	16	5	3		24
3001 - 3500	16	11			27
Total	37	22	6	1	66

Promedio: 2,805
Desviación Estandar: 448

CUADRO No. 8

RELACION DE FOSFATASA ALCALINA CON ALIMENTACION
A LOS DOS MESES DE EDAD.
Hospital Roosevelt 1984.

Fosfatasa alcalina mU/ml	LM + Sup	LM+LA+Sup	Total
100	10	27	37
101 - 200	2	20	22
201 - 300	1	5	6
301 - 400		1	1
T o t a l	13	53	66

LM: Lactancia Materna
LA: Lactancia Artificial
Sup: Suplemento (vitaminas)

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Se estudiaron 66 recién nacidos prematuros, grupo compuesto por 35 varones y 31 mujeres e incluían 3 pares de gemelos, el promedio de edad gestacional es de 34 semanas por Dubowitz, (Desviación Estándar de 1.84); siendo un 63% los recién nacidos que presentaron Síndrome de dificultad respiratoria y un 50% Riesgo de sepsis. (Cuadro No. 1) Respecto al problema respiratorio que presentaron nuestros pacientes, no concuerda con lo reportado en la literatura, sobre estudios hechos por Bosley, Callenbach, Geggel y colaboradores, en donde la enfermedad respiratoria da compromiso raquíitico del tórax, con hipocalcemia severa, tetania, mostrando fractura de costillas, osteoporosis, colapso pulmonar e inclusive infiltrados pulmonares; creo que nuestros pacientes no presentaron dichos hallazgos, debido a que el peso y la edad gestacional no fue extremadamente bajo y el problema respiratorio no fue tan severo. (3) (5) (8) (11)

Con un peso promedio al nacer de 1,758 gramos (desviación estándar de 354), a los 2 meses de edad el promedio de peso fue de 2,805 gramos (desviación estándar de 448), (Cuadro No. 5) (Cuadro No. 7). No presentaron raquitismo debido a que su peso no fue extremadamente bajo al nacer, ni tampoco la edad gestacional, ya que la literatura reporta esto como factores predisponentes al raquitismo en prematuros; según estudios realizados por Kovar, McIntosh, Kulkarni y colaboradores. (20) (23) (34) (35). McIntosh observó extremado bajo peso al nacer en 8 infantes menor de 1,000 gramos, quienes desarrollaron raquitismo. (27)

Los resultados de fosfatasa alcalina a los 5 días, 15 días y 2 meses de edad, (las 3 determinaciones) presentaron valores normales. Respecto a la tercera muestra (a los 2 meses de edad) 9

pacientes presentaron fosfatasa alcalina con valor de 200 a 400 mU/ml, valor normal, pero ligeramente aumentado en relación a los otros resultados; por lo que se decidió realizar estudio radiológico de manos comparativas, en donde el informe radiológico reportó normal 8 radiografías, en una radiografía se observó retraso e inmaduración ósea debido a que paciente presenta Lúes congénita... (Cuadro No. 2) (Cuadro No. 4)

Nuestros niveles plasmáticos de Fosfatasa alcalina fueron: en la primera muestra un valor promedio de 72 mU/ml (desviación estándar de 17), en la segunda muestra valor promedio de 64 mU/ml (desviación estándar de 20), la tercera muestra valor promedio de 115 mU/ml (desviación estándar de 70); siendo éstos valores normales de fosfatasa alcalina. (Cuadro No. 2). No habiendo alteración ósea debido a que no se demuestran cambios radiológicos; reportes de otros países sugieren relación de fosfatasa alcalina con daño óseo, desde un rango mayor de 500 unidades/litro. (12) (19) (22)

No presentaron raquitismo nuestros pacientes, ni alteración de la fosfatasa alcalina, porque al nacer 39 pacientes (59%) recibieron lactancia materna alternada con lactancia artificial, (fórmula 1 y 3), gluconato de calcio por vía venosa, más suplemento (vitamina D, calcio y fósforo); 27 pacientes (41%) recibieron lactancia materna más lactancia artificial (fórmula 1 y 3). (Cuadro No. 3) (Cuadro No. 6). Lewin y colaboradores, demostraron en 4 infantes de bajo peso al nacer, desarrollaron raquitismo iatrogénico por no recibir suplemento adicional de vitamina D. (24)

A los 2 meses de edad, 53 pacientes (80%) recibieron lactancia materna alternada con lactancia artificial (fórmula 1, 2 y 3), más suplemento (vitamina D, calcio y fósforo), y un 20% recibió lactancia materna con suplemento; no desarrollando raqui-

tismo, debido a la adecuada ingesta de calcio, fósforo y vitamina D. (Cuadro No. 8)

Hallazgo que concuerda con la literatura, ya que todo recién nacido prematuro es enteramente dependiente del calcio, fósforo y vitamina D; según estudios realizados por Cifuentes, Greer, Kovar y colaboradores, en donde demuestran la importancia del calcio, fósforo y vitamina D. El raquitismo característicamente ocurre en infantes prematuros alimentados a pecho sin suplemento, ya que los infantes de bajo peso necesitan mayor contenido de fósforo y calcio en su dieta; siendo una necesidad en el recién nacido prematuro, tener suficiente calcio y fósforo para obtener una mineralización ósea normal; la leche materna tiene insuficiente contenido de fósforo, ha sido bien argumentado que cuando hay suficiente ingesta de vitamina D e inadecuada ingesta de calcio y fósforo, es un factor mayor en causar raquitismo del prematuro. (6) (13) (21)

Kulkarni y colaboradores, demostraron raquitismo en infantes de muy bajo peso al nacer y los factores implicados fueron la deficiencia de vitamina D, calcio y fósforo. (23)

CONCLUSIONES

- 1- Todos los recién nacidos prematuros estudiados, recibieron lactancia materna, lactancia artificial y suplemento vitamínico, presentando valores normales de fosfatasa alcalina por lo que no presentaron raquitismo.
- 2- El promedio de edad gestacional fue de 34 semanas, con desviación estándar de 1.84.
- 3- De los 66 recién nacidos prematuros, 11 no presentaron patología asociada.
- 4- Los Niveles Plasmáticos de Fosfatasa Alcalina se encontraron dentro de límites normales, en las tres muestras tomadas.
- 5- Se le realizó estudio radiológico a nueve pacientes, y no se observaron cambios óseos.
- 6- El promedio de peso al nacer fue de 1,758 gramos, con desviación estándar de 354; a los dos meses de edad el promedio de peso es de 2,805 gramos con desviación estándar de 448.
- 7- La ingesta adecuada de calcio, fósforo y vitamina D en todo recién nacido prematuro, evita la predisposición de éste al raquitismo.

CONCLUSIONES

1- En los recién nacidos prematuros, estudiados, se observó un déficit de fosfatasa alcalina, lo que se correlaciona con la edad gestacional y el peso al nacer.

2- La actividad de la fosfatasa alcalina en plasma puede ser estimada en la mayoría de laboratorios clínicos, por lo que es una prueba selectiva conveniente para detectar Raquitismo.

3- El seguimiento por consulta externa, como caso especial a todo recién nacido prematuro, en interés a su crecimiento y desarrollo.

4- La actividad de la Fosfatasa Alcalina en plasma puede ser estimada en la mayoría de laboratorios clínicos, por lo que es una prueba selectiva conveniente para detectar Raquitismo.

5- El seguimiento por consulta externa, como caso especial a todo recién nacido prematuro, en interés a su crecimiento y desarrollo.

6- La actividad de la Fosfatasa Alcalina en plasma puede ser estimada en la mayoría de laboratorios clínicos, por lo que es una prueba selectiva conveniente para detectar Raquitismo.

7- El seguimiento por consulta externa, como caso especial a todo recién nacido prematuro, en interés a su crecimiento y desarrollo.

8- La actividad de la Fosfatasa Alcalina en plasma puede ser estimada en la mayoría de laboratorios clínicos, por lo que es una prueba selectiva conveniente para detectar Raquitismo.

RECOMENDACIONES

- 1- En todo recién nacido prematuro utilizar la fosfatasa alcalina como auxiliar diagnóstico, para la detección temprana de raquitismo.
- 2- Concientizar a madres de recién nacidos prematuros, la importancia de recibir lactancia materna y suplemento vitamínico.
- 3- La actividad de la Fosfatasa Alcalina en plasma puede ser estimada en la mayoría de laboratorios clínicos, por lo que es una prueba selectiva conveniente para detectar Raquitismo.
- 4- Seguimiento por consulta externa, como caso especial a todo recién nacido prematuro, en interés a su crecimiento y desarrollo.

RESUMEN

La actividad de la Fosfatasa alcalina en plasma, es un indicador temprano y sensible del raquitismo en prematuros, siendo valiosa para buscar enfermedad activa y en diagnóstico estando generalmente elevada en el raquitismo activo, por lo que mediciones seriadas son útiles en predecir la enfermedad, ya que el reconocimiento y tratamiento temprano del raquitismo, previene daño subsecuente del hueso, fracturas, así como retraso del crecimiento. (12) (19) (22)

Siendo de especial importancia en el grupo pediátrico, los recién nacidos prematuros, no sólo por su alta frecuencia con que nacen, sino por su alto índice de mortalidad, ya que los mejores indicadores lo constituyen el bajo peso al nacer y la edad gestacional, (en un 66% y 61% respectivamente) (29)

La población objeto del presente estudio fueron 66 recién nacidos prematuros, quienes nacieron en el Hospital Roosevelt, - estando hospitalizados en las salas de Alto y Mínimo riesgo de la sección de Neonatología de dicho hospital.

Formaron el grupo 35 varones y 31 mujeres e incluían 3 pares de gemelos; el promedio de edad gestacional fue de 34 semanas (desviación estándar 1.84), el promedio de peso al nacer fue de 1,758 gramos (desviación estándar 354), a los 2 meses de edad promedio de peso 2,805 gramos (desviación estándar - 448).

A todos los pacientes se les realizó 3 muestras de fosfatasa alcalina, a los 5 días, 15 días y 2 meses de edad, todos presentaron niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina normal, siendo el valor promedio en las 3 muestras de 84 mU/ml (desviación estándar 27.42)

Recibieron durante los dos meses de edad, lactancia materna, lactancia artificial y suplemento vitamínico, no presentaron raquitismo nuestros pacientes, ya que recibieron una adecuada ingesta de calcio, fósforo y vitamina D.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Arnaud, S.B. et al. Serum 25 hydroxyvitamin D in infantile rickets. *Pediatrics* 1976 Aug; 57(2):221-224
- 2- Betend, B. et al. Treatment of rickets caused by infantile cystinosis using 1 alpha-hidroxyvitamin D. *Arch Fr Pediatr* 1981 Feb; 38(2):121-123
- 3- Bosley, A.R.J. et al. Aetiological factors in rickets of prematurity. *Arch Dis Child* 1980 Aug; 55(9):683-686
- 4- Blumenfeld, T.A. Alkaline phosphatase. In his: *Pediatric clinical chemistry*. Ohio, Columbus, 1977. - 259p. (pp. 22-25)
- 5- Callenbach, J. et al. Etiological factors in rickets of very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1981 May; 98(5):800-805
- 6- Cifuentes, R.R. et al. Vitamin D deficiency in a calcium supplemented very low-birth-weight infant. *J Pediatr* 1980 Feb; 96(2):252-255
- 7- Chesney, R.W. et al. Rickets of prematurity. *Am J Dis Child* 1981 Jan; 135(1):34-37
- 8- Davies, D.P. et al. Rickets in preterm infants. *Arch Dis Child* 1978 Jan; 53(1):88-90
- 9- Dubowitz, L. et al. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970 Jul; 77(1):1-10

- 10- Guatemala. Hospital Roosevelt. Departamento de Dietética. Laboratorio de Leches. **Valor nutritivo de las fórmulas lácteas**. 1974. s.p. (Mimeografiado) s.p.
- 11- Geggel, R.L. et al. Fractured ribs: unusual presentation of rickets in premature infants. **J Pediatr** 1978 Aug; 93(2):680-682
- 12- Glass, E.J. et al. Plasma alkaline phosphatase activity - in rickets of prematurity. **Arch Dis Child** 1982 May; 57(5):373-376
- 13- Greer, F.R. et al. Calcium and phosphate supplements - in breast milk related rickets. **Am J Dis Child** 1982 Jul; 136(7):581-583
- 14- Griscom, N.T. et al. Systemic bone disease developing - in small premature infants. **Pediatrics** 1971 Dec; 48(6):883-895
- 15- Harris, R.C. Alkaline phosphatase values in children. **J Pediatr** 1973 Feb; 82(2):361-362
- 16- Hillman, L.S. et al. Perinatal vitamin D metabolism. II. Serial 25-hydroxyvitamin D concentrations in sera of term and premature infants. **J Pediatr** 1975 Jun; 86(6):928-935
- 17- Hoff, R. et al. Serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D in rickets of extremely premature infants. **J Pediatr** 1979 Mar; 94(3):460-466
- 18- Kaplan, M.M. Alkaline phosphatase. **New Engl J Med** 1972 Jan 27; 286(4):200-202

- 19- Kovar, I. et al. Plasma alkaline phosphatase activity in the preterm neonate. **Acta Paediatr Scand** 1981 Jul; 70(4):501-506
- 20- Kovar, I. et al. Rickets in low-birth-weight infants. - **Arch Dis Child** 1983 May; 58(5):396-398
- 21- Kovar, I. et al. Hypophosphataemic rickets in the preterm infant: hypocalcaemia after calcium and phosphorus supplementation. **Arch Dis Child** 1983 Aug; 58(8):629-631
- 22- Kovar, I. et al. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. **Lancet** 1982 Oct 15; 2(8355):308-310
- 23- Kulkarni, P.B. et al. Rickets in very low-birth-weight - infants. **J Pediatr** 1980 Feb; 96(2):249-252
- 24- Lewin, P.K. et al. Iatrogenic rickets in low-birth-weight infants. **J Pediatr** 1971 Feb; 78(2):207-210
- 25- Lovinger, R.D. Rickets. **Pediatrics** 1980 Sep; 66(3):359-364
- 26- McCowen, C. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and - rickets in low-birth-weight babies. **Arch Dis Child** - 1983 Jun; 58(6):476-477
- 27- McIntosh, N. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and rickets in infants of extremely low-birth-weight. **Arch Dis Child** 1982 Nov; 57(11):848-850

- 28- Minton, S.D. et al. Bone mineral content in term and preterm appropriate for gestational age infants. *J Pediatr* 1979 Dec; 95(6):1037-1042
- 29- Orozco Bonilla, Luis Gustavo. **Determinación de índices de alto riesgo en la mortalidad neonatal;** revisión de 160 casos en el Departamento de Recién Nacidos de Alto Riesgo del Hospital Roosevelt 1982. Tesis (Medico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1983. 44p.
- 30- Pettifor, J.M. et al. Diagnosis of subclinical rickets. - *Arch Dis Child* 1980 Feb; 55(2):155-157
- 31- Rosenstein, E. et al. Diccionario de especialidades farmacéuticas, 15a. ed. México, Panamericana, 1983. 743p. (pp. 88-609)
- 32- Seino, Y. et al. Plasma active vitamin D concentration in low-birth-weight infants with rickets and its response to vitamin D treatment. *Arch Dis Child* 1981 Mar; 56(5):628-632
- 33- Snodgrass, G.J. et al. Neonatal rickets. *Arch Dis Child* 1980 Dec; 55(12):945-949
- 34- Steichen, J.J. et al. Elevated serum 1,25 dihydroxy-vitamin D concentrations in rickets of very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1981 Aug; 99(2):293-298
- 35- Steichen, J.J. et al. Elevated serum 1,25 (OH)₂ vitamin D (1,25 (OH)₂D) concentrations in rickets of prematurity. *J Pediatr* 1980 Oct; 97(4):581-584

- 36- Tulloch, A.L. Rickets in the premature. *Med J Aust*
1974 Feb 2; 2(1):137-140

to Bo
Eugene de la

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

L. M. de Sandoval

Dr. Ligia Moscoso.
ASESOR.

DR. LIGIA MOSCOSO R
Médica y Cirujana
C. I. C. S.

SATISFECHO:

Dr. Edgar R. Berganza
REVISOR.

PROBADO:

[Signature]
DIRECTOR DEL CICS



IMPRIMASE:

[Signature]
Dr. Mario René Moreno Gambara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 21 de Agosto de 1984.-