



ENFERMEDAD OSEO METABOLICA DEL PT

Dra. Virginia Alpaca Vera Servicio Neonatología HPM

Definición EOMP

Desorden del metabolismo óseo caracterizado por:

Submineralización esquelética del PT

Inadecuada disponibilidad de Ca y Fósforo

Generalmente Asintomática e identificada por screening bioquímico

Hipofosfatemia

Hiperfosfatemia (↑FA)

Signos radiológicos tardíos

Predisposición a fracturas

Do preterm bones still break? Incidence of rib fracture and osteopenia of prematurity in very low birth weight infants

Peter O'Reilly ¹, Michela Saviani,¹ Andrea Tou,¹ Ailbhe Tarrant,^{1,2} Louise Capra² and Naomi McCallion¹

609 RNMBP en 5 años, Irlanda

Signos Rx de EOM 40%

Osteopenia

Mayor frecuencia de FA >500 UI/L + P <5.6 mg/dL

Fx costales radiológicas

2/609 con Fx costal

Incidencia 3/1000

Menor a lo reportado en literatura (1-10%)

J Paediatr Child Health. 2020

Jun;56(6):959-963.

EOM del Prematuro: epidemiología

- Incidencia de raquitismo radiológico en PT<1000g
 - 50% en 1987 → 15% en 2009
- EG<28 semanas
- 23-60% de RNBP (<1500gr) y RNMBP (<1000gr)
- Peak a las 4-8 sem de edad postnatal
- Signos clínicos: 5-11 sem de edad postnatal
 - ↑W respiratorio
 - ↑tamaño de fontanelas
 - Ensanchamiento frontal
 - Raquitismo, fracturas
 - Falla de medro



- **Regulacion Ca- P en etapa Fetal**

Desde **15 Sem EG**:

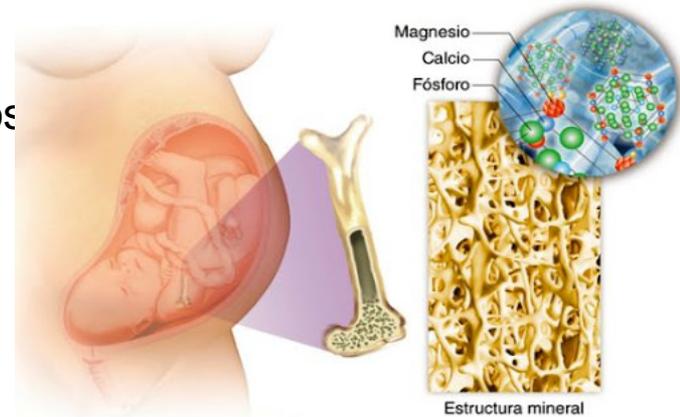
Ca 0.3-0.5 mmol/L sobre valores maternos

No dependen de sensor Ca fetal.

P 0.5 mmol/L sobre valores maternos

Mg 0.05 mmol/L sobre valores maternos

Producto $CaxP$ ↑ (



- Ryan BA, Kovacs CS. Semin Fetal Neonatal Med. 2020 Feb;25(1):101062.

Regulación Hormonal Fetal

PTHrP: (peptido relacionado a PTH) El + importante .

Mineralización ósea (Ca y P)

Niveles 15 veces mas alto que PTH

Se expresa en placenta, riñón y paratiroides

(+) favorece transporte activo Ca y P desde la placenta

(-) maduración endocondral

PTH ↓:

Calcemia fetal

Mineralización ósea

- Feb;25(1):101062.

Ryan BA, Kovacs CS. Semin Fetal Neonatal Med. 2020

- Otras Hormonas Calcio o Fosfo tropicas

Calcitriol : No cruza la placenta

25 OH vit D si cruza placenta

los niveles son mas bajos que la madre (x Ca aumentado y PTH baja)

Fuente principal es el riñon fetal

No interviene en la homeostasis mineral ni desarrollo esqueletico fetal

FGF23(factor crecimiento fibroblastico) **Calcitonina**

Desarrollo y Mineralización del Esqueleto fetal

Entre 8-12 sem EG comienza osificación primaria en esqueleto apendicular

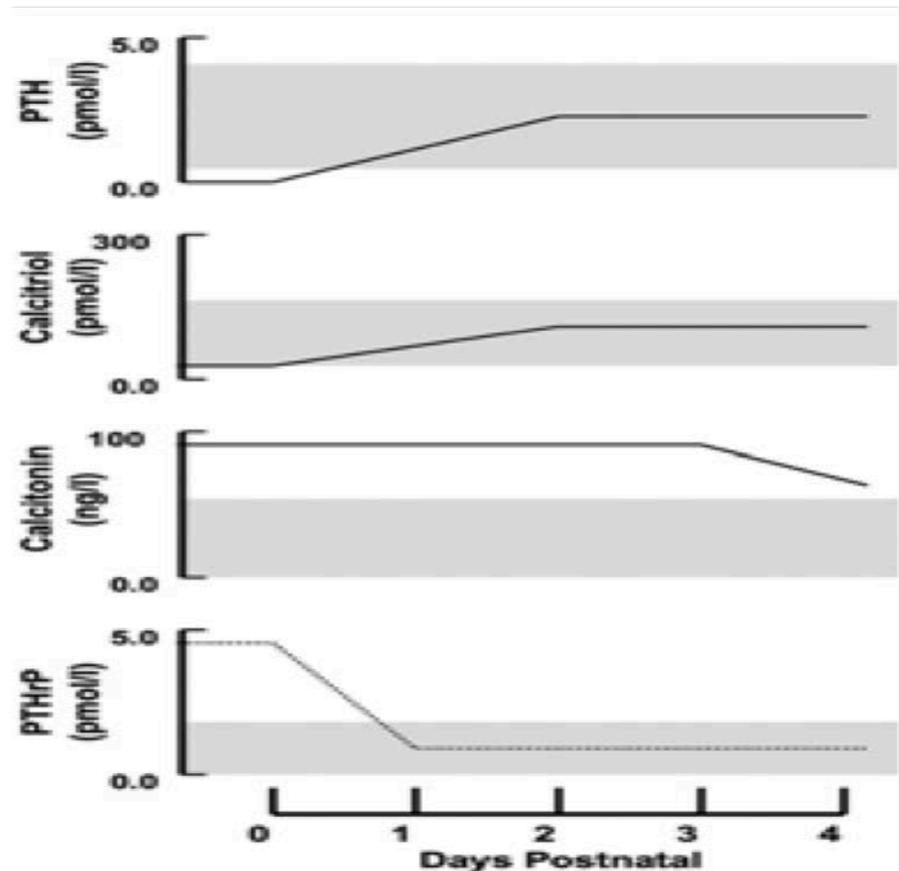
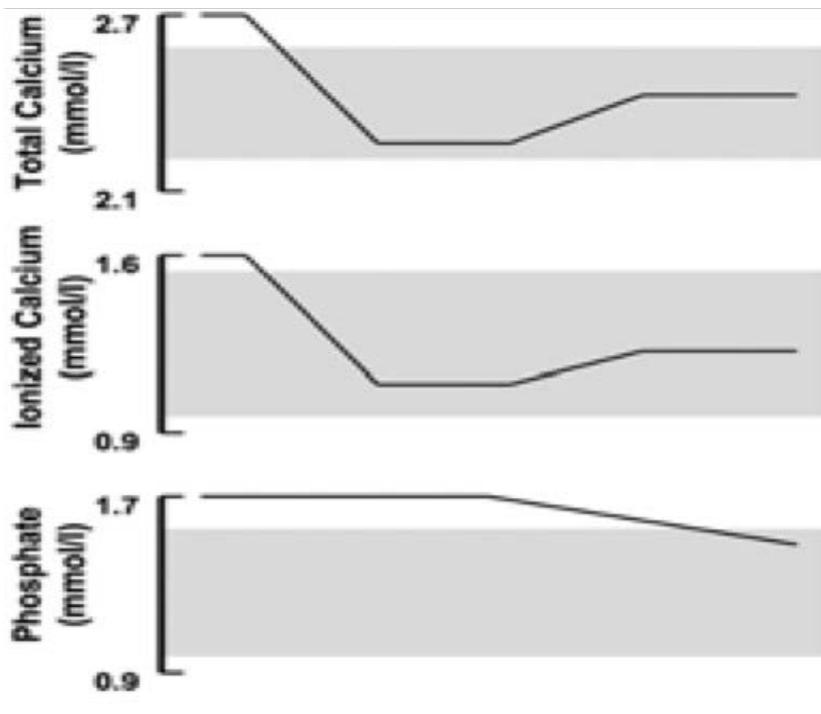
En semanas posteriores hay leve aumento de mineralización

3^a trimestre se produce acreción del 80% de minerales

- 30g de Ca (60 mg/día 25 sem EG
→300 mg/día entre sem 35-38 de EG)
- 20g de P
- 0.8g de Mg

- Kovacs CS, Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn, Early Hum Dev (2015)

Al nacer



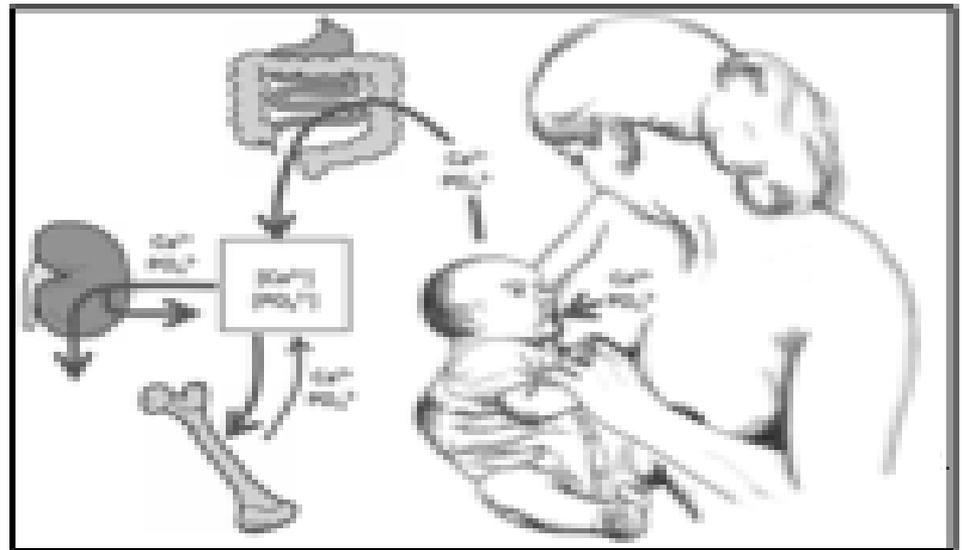
Regulación Neonatal de Ca y P

Organos efectores

Intestino: la absorcion de Ca es pasiva no saturable las primeras 2-3 semanas luego es activa , saturable (calcitriol)

Riñón

Hueso



Hormonas

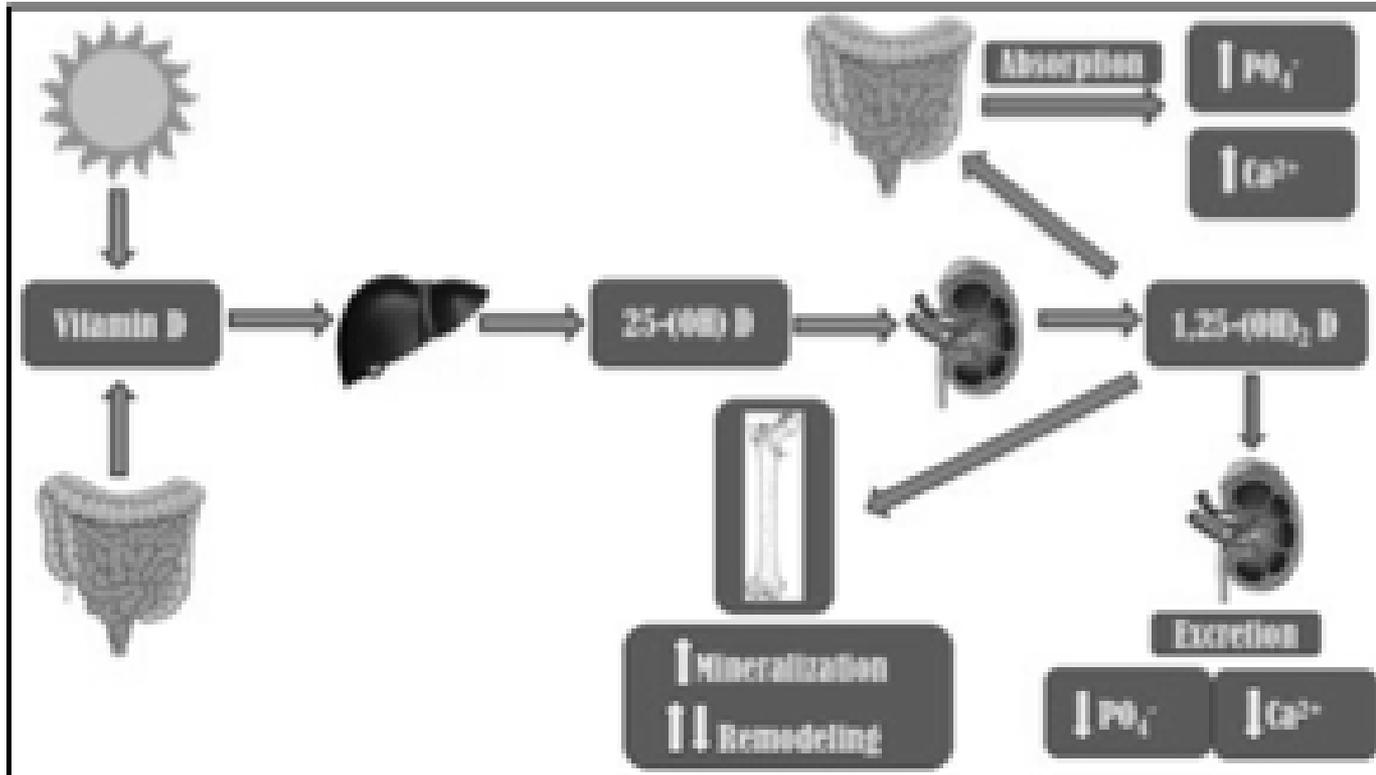
PTH: actua despues de 48 hrs de vida .

Calcemia

Calcitriol :Regulación Ca y P .Aumenta en las 2 - 3 semanas post natal y coincide con la maduración intestinal ,lo cual permite mayor reabsorción de Ca y P a nivel intestinal.

FGF23 - Fosfatina fosfatúrica que actúa a nivel renal.

Regulación P (fosfaturia)



Karpen HE. Clin Perinatol. 2018 Mar;45(1):129-141.

DESARROLLO Y MINERALIZACIÓN DEL ESQUELETO NEONATAL

Feto tardío acreta **Calcio:** 300 mg/día o 150 mg/Kg/día **Fósforo:** 70-100 mg/Kg/día

RN normal cae Ca 30-40 mg/Kg/día

Si aporte intestinal no logra suplir → resorsión ósea

Prematuros:

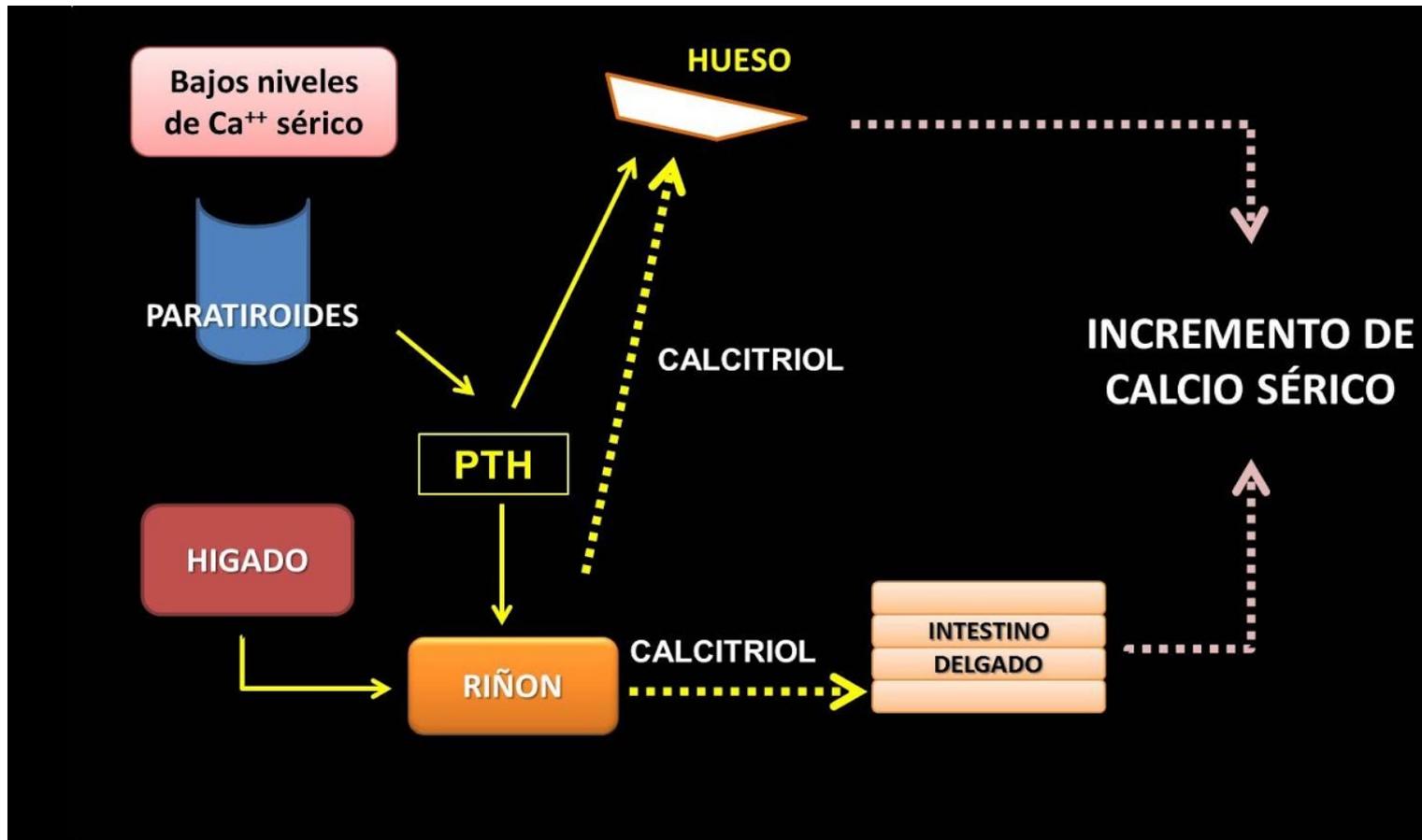
Pérdida de suministro placentario

Bajo aporte de minerales vía enteral

Intestino inmaduro

Alta demanda de acreción mineral ósea

- Kovacs CS, Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn, Early Hum Dev (2015)



Factores de riesgo



Antenatal

Placental insufficiency
Preeclampsia
Chorioamnionitis
Neuromuscular disorders,
intraventricular hemorrhage,
periventricular leukomalacia
Genetic polymorphisms (vitamin D
receptor, estrogen, collagen alpha I)
Male gender

Postnatal

Prolonged TPN > 4 weeks
Bronchopulmonary dysplasia
Necrotizing enterocolitis
Liver disease
Renal disease
Medications (loop diuretics,
methylxanthines, glucocorticoids)

Diagnóstico EOM del PT

No hay métodos diagnósticos específicos

Clínica y radiología es tardía

Signos clínicos: 5-11 sem de edad postnatal

(Aumento W respiratorio, Aumento tamaño fontanelas, Ensanchamiento frontal , raquitismo, falla de medro.)

Screening en pacientes con factores de riesgo

Marcadores bioquímicos y hormonales:

Ca P FA PTH 25(OH)D 1.25(OH)2D

Ninguno en forma aislada es específico

Marcadores Bioquimicos

Calcio :Puede ser normal a pesar de pérdida de Ca óseo
No util para el diagnostico.

Fosforo :Marcador más temprano de alteración de metabolismo Ca/P
7-14 días post natal
Disminuye en la osteopenia antes que FA
P<3.6 mg/dL en RN indica depleción
P<5.6 mg/dL ,PT EG 30.3 sem ,PN 1490gr se asocia raquitismo radiológico

Fosfatasas Alcalinas

Marcador de recambio óseo

Aumenta partir de 3^a sem, peak 6-12 sem de edad post natal

No es indicador en forma aislada

No es util para monitorizar tto

FA>500 UI/L alteración homeostasis ósea

FA>700 UI/L desmineralización ósea

FA>900 UI/L en PT<33sem + P<5.6 mg/dL → S70% y E100% desmineralización ósea

PTH>100 pg/mL sugiere EOM en RNMBP
PTH>180 mg/dL + **P**<4.6 mg/dL S 100% y E 94% a las
6 sem, para **EOM radiológica**

TRP: reabsorción tubular renal de fósforo

$[1 - (\text{Pu/CreatU} \times \text{Creat pl/P pl})] \times 100$

VN 78-91% Valor >95% → falta de suplementación

↓TRP con ↑PTH → **deficiencia de Calcio**

↑TRP con ↓o N PTH → **deficiencia de Fósforo**

CaU/CreatU (p95) = 1.3 mg/mg

- Rayannavar A. Semin Fetal Neonatal Med. 2020 Feb;25(1):101086 Faienza MF. Front

Level of Interest

ALP	> 800 IU/L or > 500 and trending up
Phos	< 1.8 mmol/L (5.5 mg/dL)
Ca (albumin corrected)	< 8.5 mg/dL or > 10.5 mg/dL
TRP	> 95% in the setting of low Phos level
PTH	> 100 pg/dL
Vitamin D	< 30 ng/ml
XR	Osteopenia - rachitic changes, fraying and cupping of metaphyses, fractures

Marcadores radiológicos RX: signos son tardíos

- Rx sugerida si **FA** >1000 UI/L y **P**<4mg/dL
- Reportes antiguos: Incidencia 17-34%
- Huesos largos y costillas
- Fx costales radiológicas en RNMBP (<1000g) 7%
- Control c/5-6 sem hasta mejoría de mineralización
- Se sugiere controlar Rx Carpo a los 6 meses (seguir)



Gold standard : DEXA

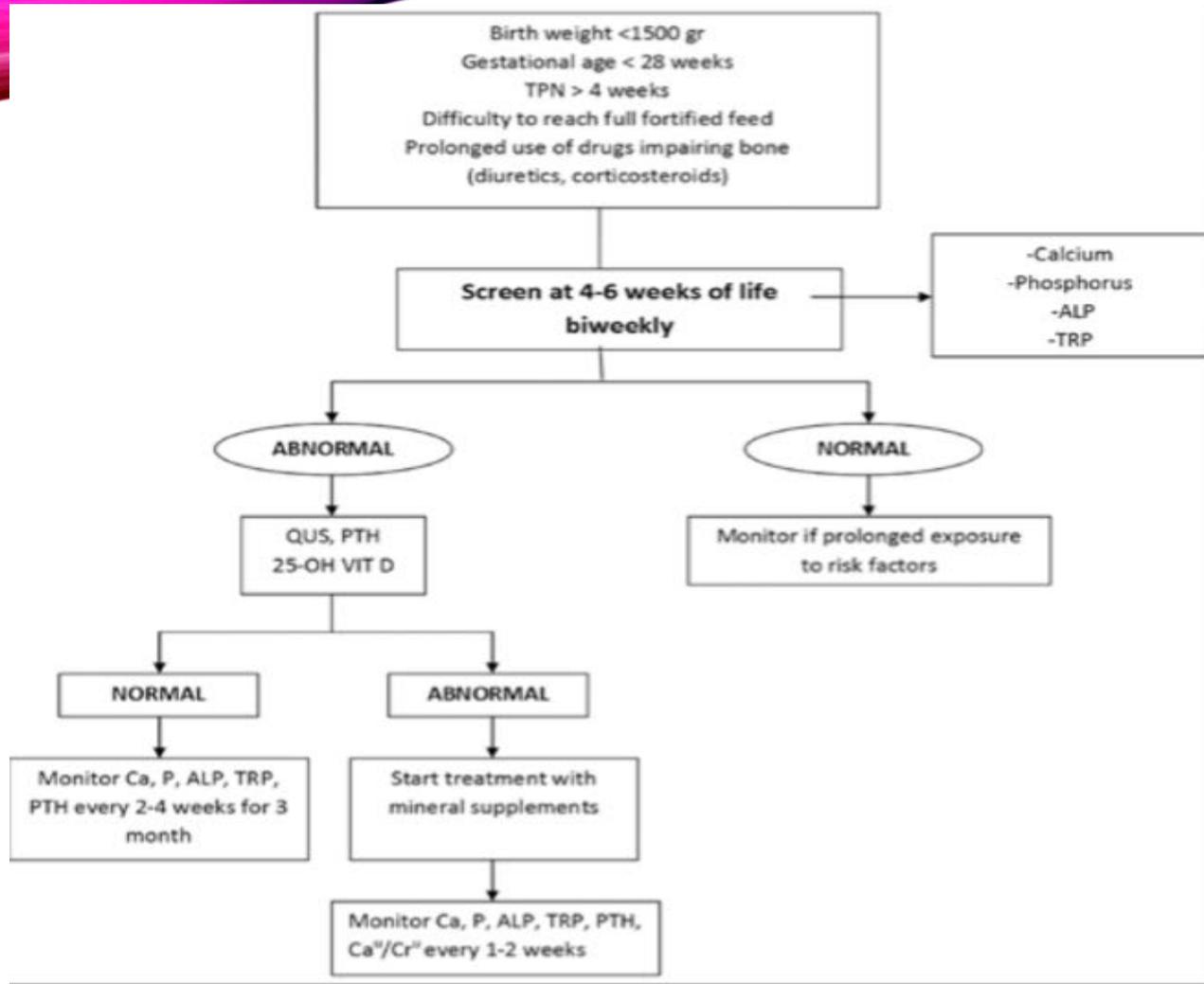
- Lumbar, antebrazo, calcáneo
- No disponible para uso clinico habitual

QUS : Ultrasonografia

- Solo fines investigacion
- Tibia



Algoritmo



Prevencion

- **Evaluación de factores de riesgo**

Nutricional: ingesta de **Ca, P** y **Vitamina D**

Adecuado aporte en **NPT 1^a semana**

Ca: 1.3-3.0 mmol/Kg/día (40-120 mg/k/dia)

P: 1.0-2.3 mmol/Kg/día (31-71mg/k/dia)

Relación 1.3:1 – 1.7:1

Permite 60-70% de mineralización intrauterina

- **Alimentar vía enteral lo mas precoz posible :LMF 2-4-6%**

Formulas Prematuros

Vit D dosis?

- Limitar uso prolongado de glucocorticoides y Metilxantinas
- Manejo adecuado de colestasia
- Monitoreo bioquímico bisemanal
- Actividad física controlada (promueve mineralización)

Protocolo Moyer-Milner

Rango de movilidad pasiva + compresión articular , 5-15'/día

5 días/sem por 4-8 semanas



2019 Apr 12;7:143

ront Pediatr.

**Ca²⁺ absorption
in GI tract**

Gastric acidity:

Helps in dissociation of calcium from proteins, thus augmenting absorption

Calcitriol: Increases transcellular and paracellular absorption

- a) Paracellular absorption: ↑ claudin protein
- b) Transcellular absorption: ↑ TRPV6, Calbindin-D9K, PMCA1b & NCX1 mRNAs

Type of milk: Rate of absorption in preterm infants

- a) Un-supplemented human milk: 49%
- b) Un-supplemented formula milk: 20%
- c) Vitamin D supplemented human milk: 70%
- d) Vitamin D supplemented formula milk: 32%

Drugs: decreasing transcellular absorption

- a) Theophylline: ↓ binding with Calbindin-D9K
- b) Steroids: ↓ TRPV6, Calbindin-D9K, PMCA1b

Thyroid hormone

- a) ↑ Genomic actions of calcitriol
- b) ↑ NCX1 action

Vitamina D en Prematuros

- VVP status de vitamina D con suplementación:
 - Dosis, duración y EG

- En <32 sem EG suplementación sem con 200 UI/día insuficiente

- En <28 sem EG 800 UI/día es mejor que 400 UI/día
 - Velocidad y magnitud de recuperación de niveles, pero no en masa ósea
 - Mayoría alcanza niveles >60 ng/mL sin toxicidad

- En <1000 gr, suplementación con 1000 UI/día es efectiva pero niveles pl elevados en 9,8% de individuos, sin toxicidad

- Prevalencia de deficit de vitamina D a las 36sem de EG
 - 2,5% en suplementados con 1000 UI/día
 - 22,5% en suplementados con 800 UI/día
 - Sin diferencias en 400UI/día



Vitamina D en Prematuros

- Ingesta diaria promedio en PT: 200-1000UI
 - Riesgo de sobredosis con ingesta **>1000UI/día** y **PN<1000gr**
 - Contenido de vitamina D fórmulas PT **50-240 UI/100mL**
 - LM 5 UI/100mL, puede mejorar con suplementación materna

- Considerar aporte enteral dentro del aporte total diario de vitamina D

- Recomendación de expertos (no consenso)
 - **PT<33sem:** iniciar con suplementación de **800 UI/día** desde el primer día de vida y supervisar niveles
 - Primer control a las 4 sem

 - **PT 33-36sem:** **400 UI/día** desde el primer día de vida, independiente de vía de alimentación
 - Medir niveles de vitamina D si PN<1000gr, NP >2 sem, ketoconazol, colestasia, anticonvulsivantes