

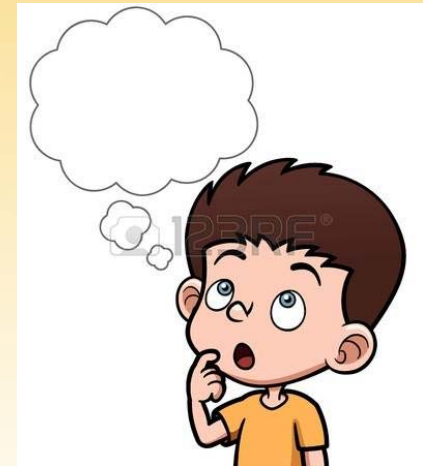
# *Enfermedad óseo metabólica del prematuro.*

Dra. Andrea Klein M.  
Becada de Pediatría, USS.  
Junio 2017.



# Objetivos de la presentación.

- Introducción
- Definición.
- Fisiología y fisiopatología.
- Factores de riesgo.
- Diagnóstico.
- Prevención y tratamiento.
- Conclusiones.



# Introducción.

- La acumulación ósea de calcio aumenta con la EG, siendo mayor en el tercer trimestre (80%).
- Su incidencia es inversamente proporcional a menor edad gestacional. (< 32 semanas y/o 1500 gr).
- Cifras desconocidas (2 décadas atrás: 30% RN < 1500 gr; 50% entre 600-1000 gr).



# Introducción.

- Varios mecanismos fisiológicos involucrados.  
*Metabolismo calcio/fósforo.*
- Manifestaciones clínicas son tardías.  
Exámenes de laboratorio.
- Enfoque actual principalmente preventivo.



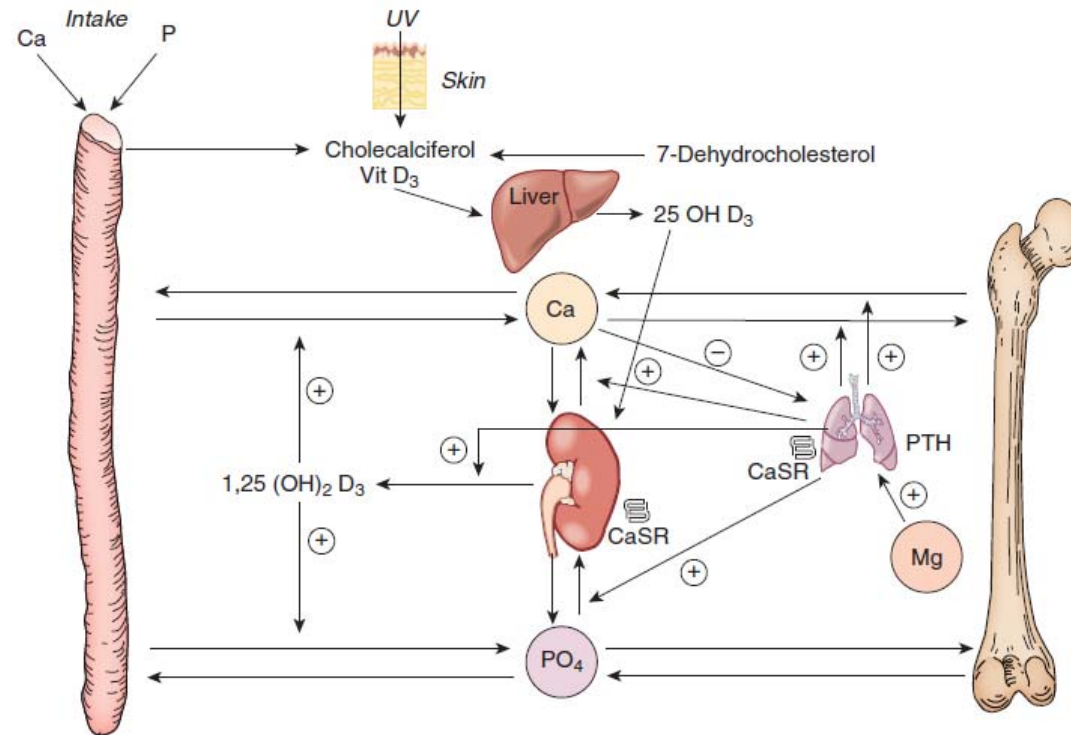
# Definición.

- *Se define como la mineralización ósea deficiente, de origen multifactorial, que afecta principalmente a RNPT en sus primeras semanas post natales, condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente para su EG.*

*Prevención de la osteopenia del prematuro. An Pediatr Contin 2014; 12 (6):336-9.*



# Fisiología.



**Figure 96-1** Regulation of calcium (Ca) and phosphate (PO<sub>4</sub>) homeostasis. Parathyroid hormone (PTH) increases Ca release from bone, Ca resorption in the kidney, and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> excretion from the kidney. PTH production is stimulated by low Ca and inhibited by low Mg and high 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Vitamin D increases Ca release from bone and Ca and PO<sub>4</sub> absorption from the intestine. Vitamin D production is stimulated by high PTH and low PO<sub>4</sub>. CaSR, Calcium-stimulating response; OH, hydroxylase; P, phosphorus; UV, ultraviolet light; Vit, vitamin.

*Faranoff and Martin. Neonatal and Perinatal Care. 2015. Cap 96, pag 1460-1488.*

# Fisiología.

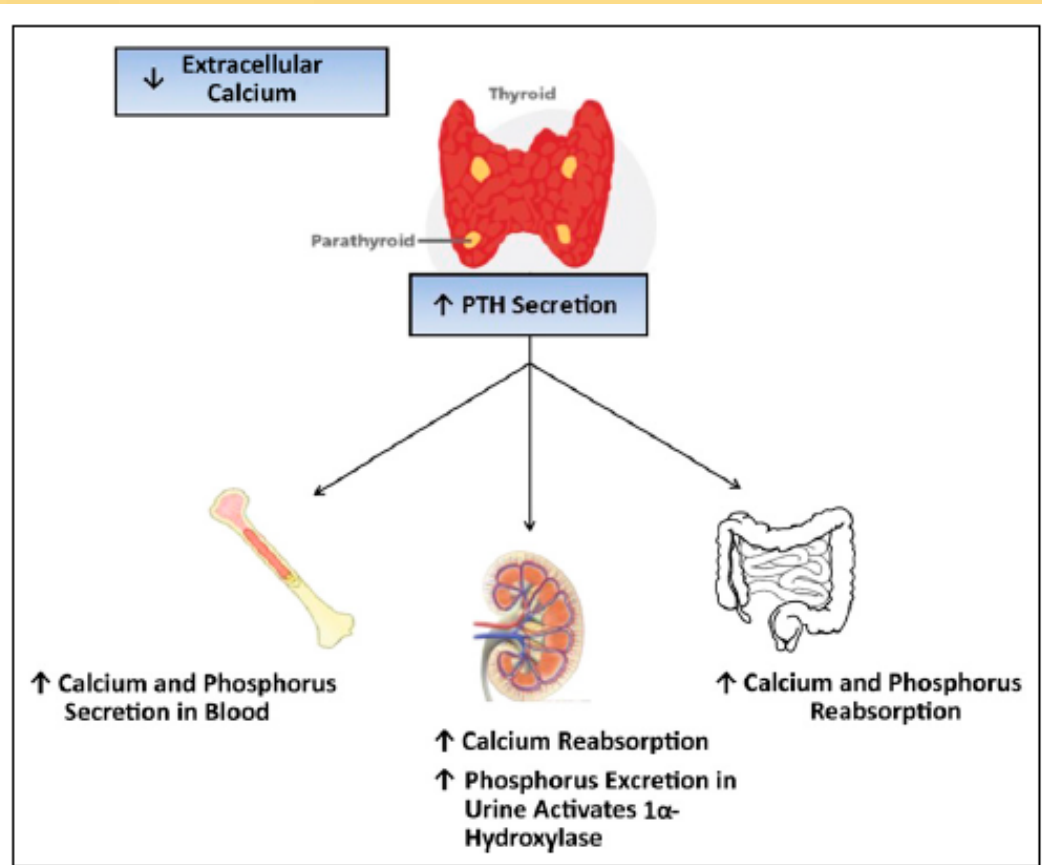


Figure 3. Parathyroid hormone (PTH) effects on bone minerals.

*Metabolic Bone Disease of Prematurity Neoreviews 2015; 16; e631.*



# Fisiología.

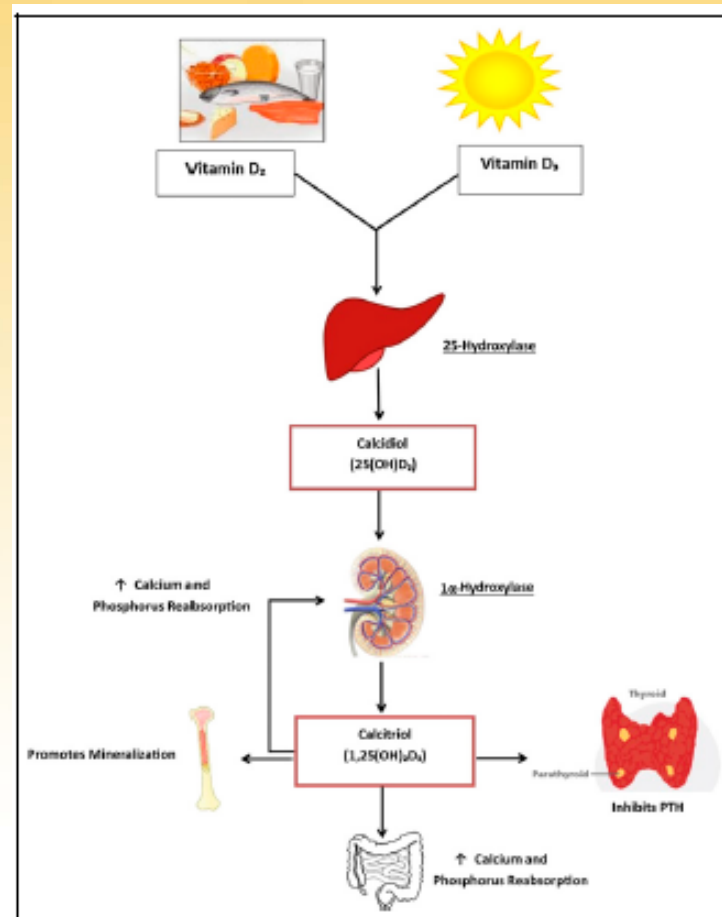


Figure 4. Vitamin D effects on bone minerals.  
PTH=parathyroid hormone.

*Metabolic Bone Disease of Prematurity Neoreviews 2015; 16; e631.*



# Etiopatogenia

- 99% del calcio y 85% del fósforo de todo el organismo se encuentra contenido en el sistema óseo.
- Tercer trimestre 80% del calcio y fósforo es transferido a través de la placenta la feto.
- La acreción de calcio comienza alrededor de las 24 semanas, a una tasa de 120-150 mg/kg/día de calcio y 60-120 mg/kg/día de fósforo.



# Etiopatogenia

- La leche materna si bien es fundamental en el RNPT no alcanza a suplir los altos requerimientos de calcio, fósforo y vitamina D.

**TABLE 96-5** Approximate Calcium Balance in a Typical Infant Receiving 120 kcal/kg per Day Intake\*

	Calcium Concentration (mg/dL)	Intake (mg/kg per Day)	Absorption %	Total Absorption (mg/kg per Day)	Approximate Retention (mg/kg per Day)
Human milk	25	38	60	25	15-20
Preterm formula/fortified human milk	145	220	50-60	120-130	100-120

\*Human milk assumed to be 20 kcal/oz, and preterm formula and fortified human milk assumed to be 24 kcal/oz.  
Data from Abrams SA and the Committee on Nutrition, AAP; Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131:e1676-1683.

*Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium in the Neonate. Faranoff and Martin. Neonatal and Perinatal Care. 2015. Cap 96, pag 1460-1488.*



# Etiopatogenia

- Requerimientos de Vit D en RNPT es de 400 UI/día.

Tabla 2. Aporte de calcio, fósforo y vitamina D en distintos preparados nutricionales por cada 100 ml<sup>14,15</sup>

	LM transición RNPT (6-10 días)	LM madura RNPT (30 días)	LMF <sup>a</sup>	Fórmula elemental	Fórmula de prematuros <sup>b</sup>
Ca (mg)	24,8-39,2	23,6-34	90-140	38-58	90-116
P (mg)	10,9-19,5	11,2-16,1	45-70	21-39	47-77
Vitamina D (UI)	4	4	100-240	40-60	50-148

LM: leche materna; LMF: leche materna fortificada; LP: leche de prematuro, dada la variabilidad de sus composiciones; RNPT: recién nacido pretérmino.

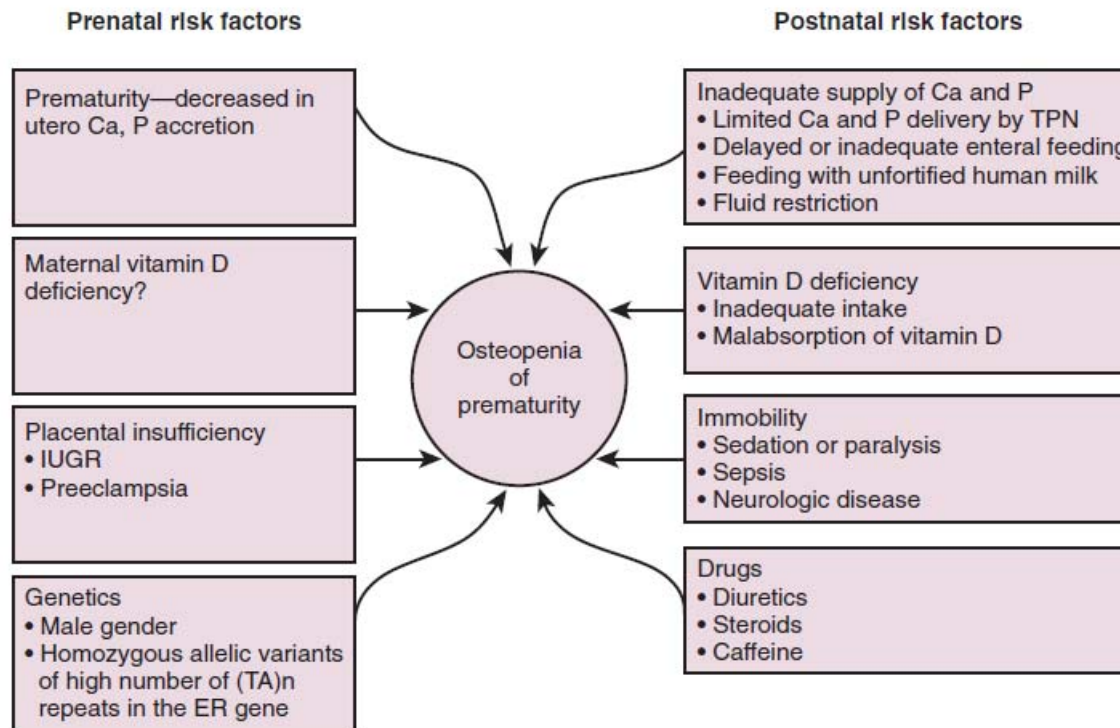
<sup>a</sup> Se añade 1 g de fortificante por cada 20-25 ml de LM cuando el volumen es de 80-100 cc/kg/día.

<sup>b</sup> Se recomienda revisar la composición específica de cada

*Nuria Chaves Caro. Prevención de la osteopenia del prematuro. An Pediatr Contin 2014; 12 (6):336-9.*



# Factores de riesgo.



**Figure 96-9** Prenatal and postnatal risk factors for development of osteopenia of prematurity. Ca, Calcium; IUGR, intrauterine growth restriction; P, phosphorus; (TA)<sub>n</sub>, thymine-adenine repeat; TPN, total parenteral nutrition; VDR, vitamin D receptor.

*Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium in the Neonate. Faranoff and Martin. Neonatal and Perinatal Care. 2015. Cap 96, pag 1460-1488.*



# Diagnóstico.

- Clínica: raro, tardía. Consecuencia de lesiones óseas (fracturas huesos largos, rosario costal, craneotabes, falla de crecimiento).
- Diagnóstico principalmente por alteraciones de laboratorio.
  - FA.
  - Fosfemia.
  - Calcemia.
  - Vitamina D.



# Diagnóstico.

- FOSFATASAS ALCALINAS:
  - 500 – 800 UI Se relaciona con osteopenia leve.
  - 800 – 1000 UI Severa osteopenia.
  - Mayor de 1000 UI Precede a signos de raquitismo en aproximadamente 2 a 4 Meses y talla baja en aproximadamente 9 – 18 meses.
- CALCEMIA: Generalmente normal.
- CALCIURIA: Normal ( menor 4 ng/d l ).
- FOSFEMIA: Normal bajo o bajo (menor de 5 mg/dl ).
- VITAMINA D: Déficit grave por debajo de 6 ng/ml .



# Diagnóstico.

Table 1. Screening Recommendations

Category	Abrams (1)	Mitchell et al (50)	Harrison et al (48)	Rustico et al (9)
Target	<1,500 g	600–1,000 g	1. <1,500 g 2. <28 weeks 3. TPN >4 weeks 4. Diuretic or steroid therapy	1. <1,500 g 2. <28 weeks 3. TPN >4 weeks 4. Unable to reach full fortified feed 5. Use of bone active medications
Biomarkers and recommendations	1. ALP >800–1,000 IU/L → radiographic evaluation  2. Phosphorus <4.0 mg/dL → supplementation for persistent hypophosphatemia  3. Vitamin D supplementation of approximately 400 IU/L when >1,500 g  4. If exclusive breastfeeding obtain ALP 2–4 weeks after discharge	1. ALP every 1–2 weeks  2. ALP <1,000 IU/L and no clinical suspicion for MBD → monitor ALP until <500 IU/L  3. ALP >1,000 IU/L and clinical suspicion of MBD, fracture, TPN >3–4 weeks, or ALP >800 IU/L on 2 occasions → perform knee/wrist radiography	1. Weekly calcium, phosphorus, ALP  2. If phosphorus <5.6 mg/dl and ALP >500 IU/L → check TRP  3. If TRP >95% → start phosphorus supplementation  4. If no increase in phosphorus and ALP continues to rise → start ergocalciferol or calcitriol  5. Encourage daily passive exercises	1. Screen with calcium, phosphorus, ALP, TRP at 4–6 weeks of age  2. Normal results, then continue to monitor  3. Abnormal results at 4–6 weeks → consider radiography, PTH, and calcitriol levels  4. If requires calcium and/or phosphorus supplementation → monitor calcium, ALP, TRP, and PTH every 1–2 weeks  5. Monitor urine calcium-creatinine ratio if receiving calcium supplements or calcitriol therapy

ALP=alkaline phosphatase; PTH=parathyroid hormone; TPN=total parenteral nutrition; TRP=tubular reabsorption of phosphate.

*Metabolic Bone Disease of Prematurity Neoreviews 2015; 16; e631.*



# Diagnóstico.

TABLE. **Diagnosis of Osteopenia of Prematurity**

INDICATOR	RESULTS
Standard radiograph	Decreased bone mineral content rickets (knees, wrists) Fractures (ribs, long bones)
Serum calcium	Normal (may be increased with hypophosphatemia)
Serum phosphorus	Low (<4.0 mg/dL) or normal
Serum alkaline phosphatase	Normal or increased (>1,000 IU/L)
Serum parathyroid hormone	Normal or increased
Serum 25-OH vitamin D	Normal (intake 400 IU/L)
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> vitamin D	Normal or increased
Renal excretion of calcium (%)	Increased (>2%)
Renal tubular reabsorption of phosphorus	Increased (99% to 100%)
Urinary hydroxyproline	Increased

*Frank R. Greer. Calcium, Phosphorus, and the Preterm Infant. Neoreviews 2016; 17; e195.*





# Diagnóstico

- Radiología:
  - Se observan cambios solo si ha pérdida del 20-40% de la mineralización ósea.
  - En algunas ocasiones, la presencia de fractura puede ser el primer indicio de EOM.
  - Se recomienda rx de muñeca o rodilla, por alta actividad metabólica.

*Metabolic Bone Disease of Prematurity Neoreviews 2015; 16; e631.*



# Diagnóstico.

- DXA: densitometría con rayos X de doble energía es el GOLD STANDARD (poco accesible, alto costo, más usado en investigación).
- Debe ser interpretado por especialista.
- Puede requerir sedación para su uso.
- Involucra radiación.



# Diagnóstico.

- Tb se describe:
- Ultrasonografía cuantitativa.
- Tomografía axial computarizada.



# Prevención y tratamiento.

- La monitorización del metabolismo Ca/P+ es la mayor medida preventiva.
- Se recomienda control rutinario a las 4-6 semanas de vida.
- Existe consenso en que los RNPT deben recibir leche materna fortificada o fórmulas especiales para favorecer la mineralización ósea.



# Prevención y tratamiento.

Table 2. Enteral Recommendations

Source	Calcium, mg/kg/d	Phosphorus, mg/kg/d	Vitamin D, IU/d
Abrams (1)	150–220	75–140	400
ESPGHAN (51)	70–140	50–90	800–1,600
LSRO (51)	150–220	100–130	135–340
CPS (52)	160–240	80–120	400–800
Tsang (53)	100–220	60–140	150–400
Rigo et al (35)	100–160	60–90	800–1,000
Atkinson (54)	120–200	60–140	200–1,000
Agostoni et al (55)	120–140	65–90	800–1,000
Mimouni et al (41)	120–200	60–140	400–1,000

CPS—Canadian Pediatric Society; ESPGHAN—European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; LSRO—Life Sciences Research Organization.

*Metabolic Bone Disease of Prematurity Neoreviews 2015; 16; e631.*



# Prevención y tratamiento.

- Uso de dosis mínimas de fármacos que causen desmineralización ósea.
- Ejercicio diario fomenta la mineralización ósea.
- Suplementación de calcio, fósforo y vit D :Debe ser adecuada a cada paciente.

- 



# Prevención y tratamiento.

- La APP recomienda:
  - 150-200 mg/kg/día de calcio.
  - 75-140 mg/kg/día de fósforo.
  - 200 a 400 UI/día de vitamina D.

*Metabolic Bone Disease of Prematurity Neoreviews 2015; 16; e631.*



# Prevención y tratamiento.

- Mantener aporte de calcio y fósforo hasta los 3 kilos y/o 40 semanas de EGC y/o normalización de FA.
- En caso de alimentación con LME, se debe fortificar al alcanzar los 100 ml/kg/día.
- En caso de alimentación mixta (leche y fórmula de prematuro), si LM es menor a 40%, fortificar proporcionalmente.





# Prevención y tratamiento

- Fomentar alimentación enteral precoz.
- Disminuir duración de nutrición parenteral, usar las concentraciones máximas de minerales permitidas.
- Si es exclusiva y prolongada:
  - Calcio 50-60 mg/dl.
  - Fósforo 40-45 mg/dl.
  - Vitamina D 160 UI/kg.



# Conclusiones.

- La enfermedad óseo metabólica es una enfermedad prevenible, hoy en día poco frecuente en RNPT gracias a mejoría en prevención y detección temprana.
- Los RN con mayor riesgo de padecerla son aquellos prematuros <1500 gr o < 32 semanas, con suplementación insuficiente, enfermedades crónicas, con disminución de la movilidad, uso a largo plazo de diuréticos y glucocorticoides.
- En la prevención se incluye fortificación de la leche materna, fórmulas especiales de prematuros, suplementación temprana con vit D.
- Los efectos a largo plazo de EOM, en la mineralización ósea, talla durante la adolescencia o el riesgo de osteoporosis en la edad adulta continúan desconocidos. Se necesitan mayores estudios a largo plazo.



# Bibliografía.

- *Álvaro Moreira, Rachel Jacob, Libby Lavender and Elia Escaname. Metabolic Bone Disease of Prematurity Neoreviews 2015; 16; e631.*
- *Frank R. Greer. Calcium, Phosphorus, and the Preterm Infant. Neoreviews 2016; 17; e195.*
- *Abrams SA; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Clinical Report: calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics. 2013;131(5):e1676–e1683.*
- *Steven A. Abrahams. Dov Tiosano. Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium in the Neonate. Faranoff and Martin. Neonatal and Perinatal Care. 2015. Cap 96, pag 1460-1488.*
- *Nuria Chaves Caro. Prevención de la osteopenia del prematuro. An Pediatr Contin 2014; 12 (6):336-9.*
- *Enfermedad óseo metabólica del prematuro. Manual de Neonatología Hospital San José.*





*Gracias...*

