



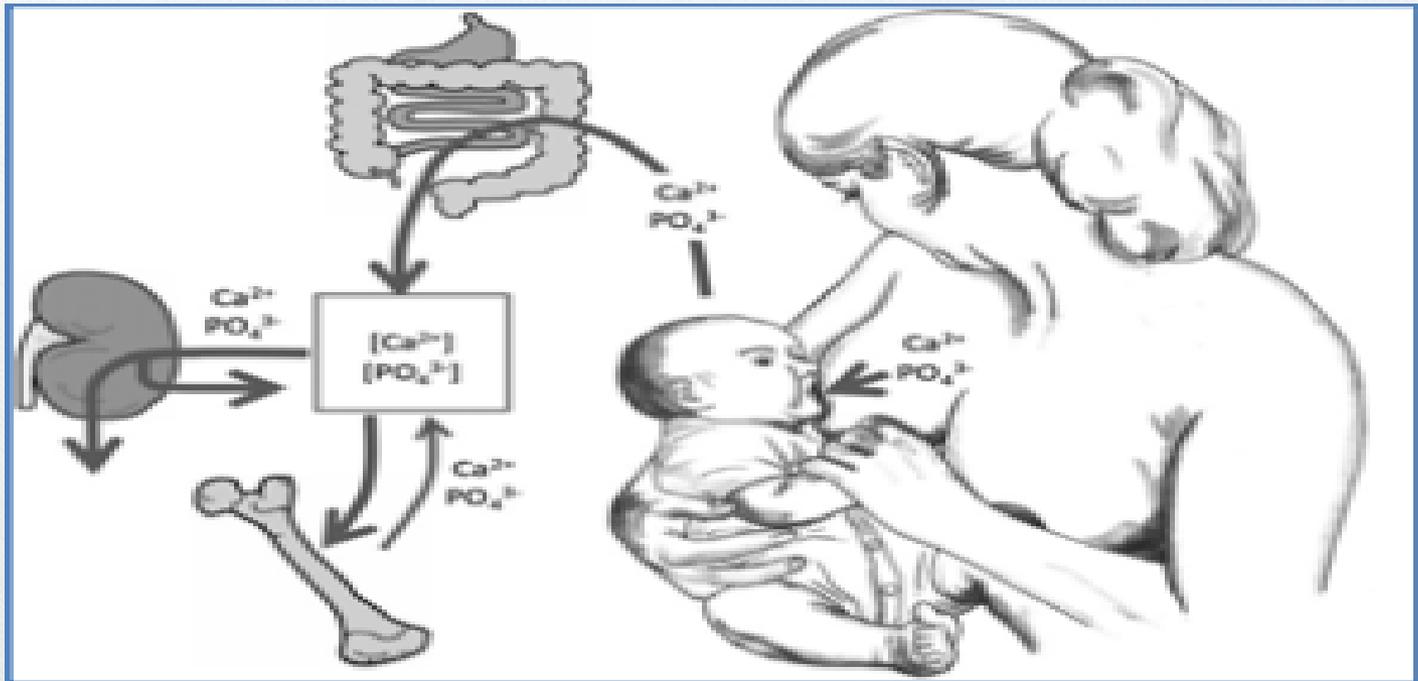
Enfermedad Óseo Metabólica del Prematuro

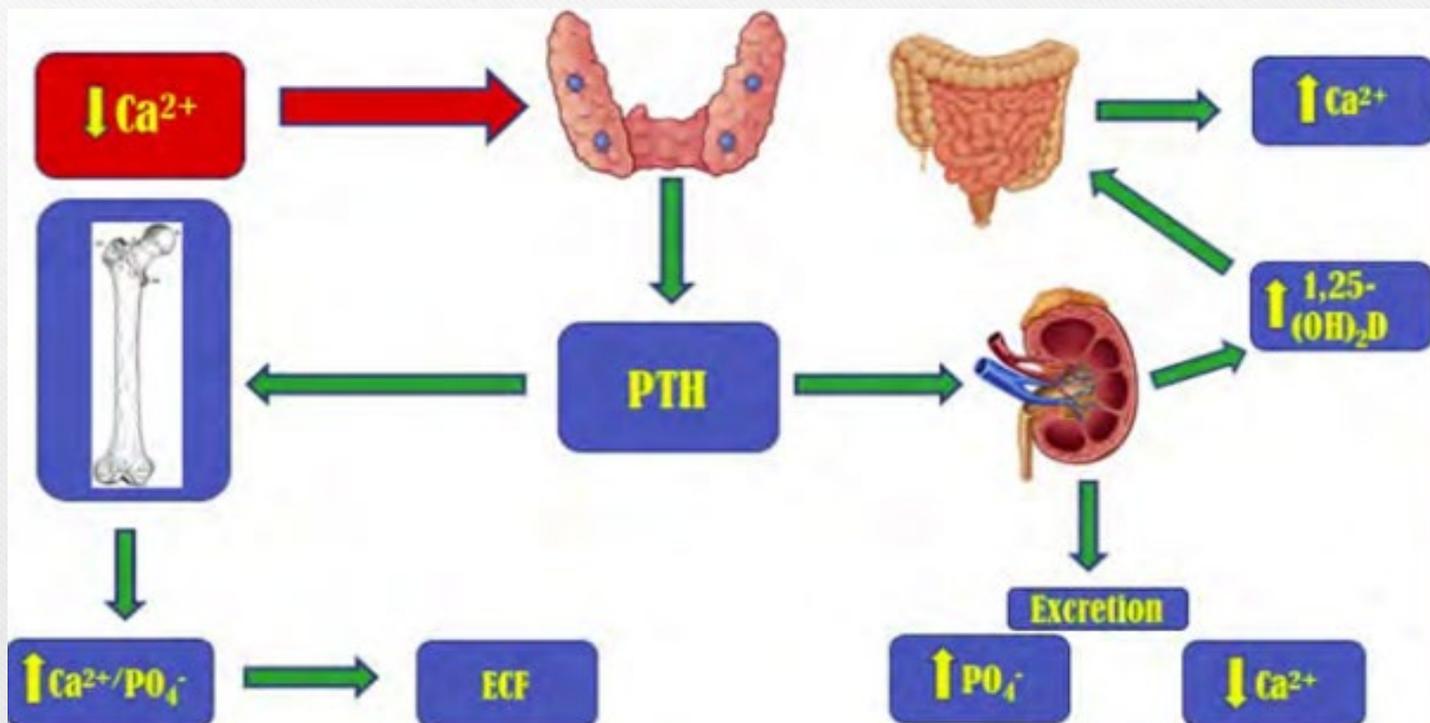
Dr Hugo Ochoa

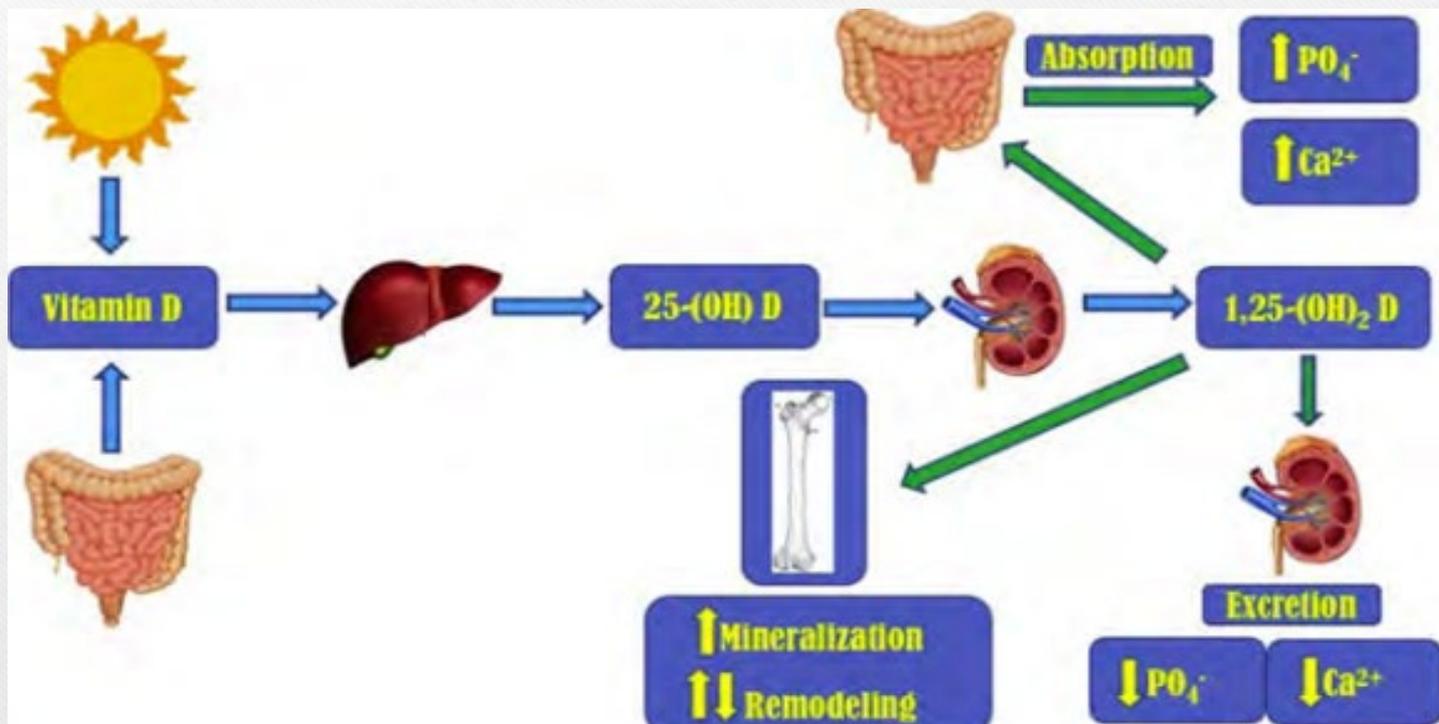
Hoja de ruta

- Fisiología del metabolismo Ca-P fetal y Neonatal
- Definiciones
- Diagnóstico
 - o Factores de riesgo
 - o Marcadores bioquímicos
 - o Evaluación radiológica
- Seguimiento
- Prevención:
 - o Manejo nutricional
 - o Ejercicio
- Tratamiento
 - o Suplementación
- ☐ Ca, P y Vitamina D
- Recomendaciones y Conclusiones

FISIOLOGIA







- Feto tardío :

- o Calcio: 300 mg/día que equivale 150 mg/Kg/día

- o RN normal cae a 30 - 40 mg/Kg/día

- o Fósforo: 70 - 100 mg/Kg/día

- ~~Si aporte intestinal no logra suplir esta gran demanda de este feto al tercer trimestre se comienza a activar la Resorsión ósea .~~

- Esto hace a los Prematuros una población de riesgo para desmineralización ósea porque hay :

- o Pérdida de suministro placentario tan importante del tercer trimestres.

- o Bajo aporte de minerales vía enteral por la morbilidad propia del prematuro

- o Intestino inmaduro que recién a la tercera semana comienza a ser más efectiva la absorción mediada y modulada por la vitamina D.

- o Alta demanda mineral ósea de hueso en plena formación.

Definicion

- Desorden del metabolismo óseo caracterizado por :
 - o Submineralización esquelética del Prematuro debida a :
 - ❑ Inadecuada disponibilidad de Ca y Fosfato, tanto en etapa pre y postnatal
 - o Usualmente asintomática identificada por screening bioquímico
 - ❑ Hipofosfatemia
 - ❑ Hiperfosfatemia (elevación de Fosfatasas Alcalinas)
 - o Signos radiológicos tardíos
 - o Predisposición a fracturas

Epidemiología

- Es difícil estimar la incidencia de EOM
- Incidencia de raquitismo radiológico en Pt < 1000g
o 50% en 1987 → 15% en 2009
- Es más frecuente en EG < 28 semanas
- Podemos tener EOM (y no necesariamente raquitismo radiológico con alteraciones RX) en 23-60% de RNBP (< 1500gr) y RNMBP (< 1000gr)

- EOM inversamente proporcional a PN y EG
 - # RNB (PN 1000-1500gr) →23%
 - # RNMB (PN <1000gr)→60%
 - ↑ RNMB → Incidencia de EOM en ↑
 - Incidencia de raquitismo radiológico en PT<1000g
 - 50% en 1987 → 15% en 2009
 - # EG<28 semanas

- Incidencia en RNPT alimentados con
 - LM, no suplementados→40%
 - Fórmula láctea y suplementos de Ca y P→16%

- Inicio entre las 4-16 sem post natal o EGC 40sem
 - Peak a las 4-8 sem de edad postnatal

- Signos clínicos: 5-11 sem de edad postnatal
 - ↓20-40% del CMO

-
- Peak de presentación se produce a las 4-8 sem de edad postnatal debido a :
 - o Comorbilidades del prematuro.
 - o Intestino inmaduro que no alcanza a compensar a este hueso ávido de Ca y fosfato.
 - Signos clínicos: 5 - 11 sem de edad postnatal
 - o Aumento del trabajo respiratorio
 - o Aumento del tamaño de fontanelas
 - o Ensanchamiento frontal
 - o Raquitismo y fracturas
 - o Falla de medro (crecimiento)

Factores de Riesgo para EOM del PT

- Esta es la Diapositiva más importante de la Presentación
- Lo más importante de la EOM Pt es la prevención
- Para hacer prevención debo saber quien tiene más riesgo de hacerla.
- Son los Factores de Riesgo Antenatal y Postnatal.
 - o Insuficiencia placentaria (placenta mala calidad, RCIU).
 - o Nutrición parenteral prolongada > 4 semanas es muy importante como factor.
 - o DPB + diuréticos
 - o NEC

Placental insufficiency

Preeclampsia

Chorioamnionitis

Neuromuscular disorders,
intraventricular hemorrhage,
periventricular leukomalacia

Genetic polymorphisms (vitamin D
receptor, estrogen, collagen alpha I)

Male gender

Prolonged TPN > 4 weeks

Bronchopulmonary dysplasia

Necrotizing enterocolitis

Liver disease

Renal disease

Medications (loop diuretics,
methylxanthines, glucocorticoids)

RN prematuro: la tormenta perfecta

- o Factores de riesgo
- o Inmadurez intestinal
- o Inmadurez del esqueleto
- o Alta demanda del esqueleto por Ca y P.

EOM del Prematuro: Clínica

Table 2. Clinical features of metabolic bone disease of prematurity

Symptoms	Jitteriness, tetany, seizures (hypocalcemia) Increased work of breathing Inability to wean off respiratory support Pain with handling
Signs	Dolichocephalic head flattening Craniotabes Enlargement of the cranial sutures Frontal bossing Deformities because of fractures Postnatal growth failure Enamel hypoplasia Dental caries

Diagnostico

- No hay métodos diagnósticos específicos
- Clínica y radiología es tardía → Screening debe concentrarse en pacientes con Factores de Riesgo,
- Marcadores bioquímicos y hormonales :
 - o Ca , P , FA
 - o PTH , 25(OH)D , 1,25(OH)₂D
- Ninguno en forma aislada es específico

Diagnóstico de EOM del PT : Marcadores Bioquímicos

- Calcio
 - o Puede ser normal a pesar de importante pérdida de Ca por el esqueleto (óseo)
- Fósforo
 - o Marcador más temprano de alteración de metabolismo Ca / P : 7 - 14 días post natal .
 - o P < 3.6 mg/dL en RN indica depleción de fosfato
 - o P < 5.6 mg/dL en Pt EG 30.3 sem y PN 1.490gr se asocia más a presencia de raquitismo radiológico

- FA

- o Son Marcador de recambio óseo

- o Aumentan en forma fisiológica a partir de 3^a sem, peak 6-12 sem de edad post natal .

- o FA > 500 UI/L ==> alteración homeostasis ósea

- o FA > 700 UI/L desmineralización ósea

- o FA > 900 UI/L en PT < 33sem + P < 5.6 mg/dL ==> Sensibilidad 70% y Especificidad 100% desmineralización ósea

- o O sea no son los marcadores aislados sino la sumatoria de éstos los que nos pueden hacer plantear el diagnóstico de EOM Pt.

-
- FA no son un indicador útil de enfermedad si se consideran en forma aislada .
 - Mediciones aisladas de FA tienen poca utilidad en predecir y determinar el riesgo, o umbral de tratamiento de EOM .
 - FA no es útil para monitorizar el tratamiento .
 - Aumento FA en PT no predicen Densidad Mineral Ósea o crecimiento lineal a futuro

Diagnóstico de EOM del PT : Marcadores Bioquímicos FA

- Distintos estudios en distintas poblaciones de Prematuros muestran distintos niveles de corte de FA
- El que más interesa es el marcado en gris :
 - o FA > 900 UI/L en PT < 33sem + P < 5.6 mg/dL ==> Sensibilidad 70% y Especificidad 100% para detectar disminución de densidad mineral ósea medida por Densitometría ósea.

Studies assessing ALP in determining presence of MBD.			
Study	# of subjects	Gestational Age	ALP cutoff to diagnose MBD
Kovar et al., 1982	30 (4 with rickets)	Mean BW 1580 ± 410 g; GA 31 ± 2.5 weeks	> 1650 IU/L in those with radiologic evidence of rickets
Koo et al., 1992	19	BW < 1500 g	373 ± 143 IU/L at 5 weeks in infants with radiological skeletal demineralization
Huang et al., 2011	46	GA < 34 weeks	760 IU/L - 73% sensitivity, 74% sensitivity in predicting MBD changes observed in forearm XRs
Abdallah et al., 2016	120	BW < 1500 g GA < 34 weeks	500 IU/L - highest sensitivity and specificity in detecting bone disease in knee/wrist XR
Bockstrom et al., 2006	43	Median BW 1490 g; Median GA 30.3 weeks	900 IU/L in conjunction with Phos < 1.8 mmol/L - 100% sensitivity, 70% specificity in detecting bone disease according to DXA
Mitchell et al., 2009	18 with radiologic rickets	BW < 1000 g	800 IU/L in 17/18 with rickets
Lee et al., 2017	70	BW 912.8 + 141.1 g; Mean GA 25.3 ± 2.1 weeks	650 IU/L at 4th and 5th weeks correlated with lower BMD, 80% sensitivity, 64% specificity
Figueres-Aloy et al.	336	BW < 1500 g	500 IU/L

Diagnóstico de EOM del Pt : Marcadores Hormonales

- PTH > 100 pg/mL sugiere EOM en RNMBP
 - o PTH > 180 mg/dL + P < 4.6 mg/dL Sensibilidad 100% y Especificidad 94 % a las 6 sem, para EOM radiológica o sea Raquitismo .
 - o O sea PTH orienta pero necesitamos otros elementos para hacer la evaluación.

-
- TRP: reabsorción tubular renal de fósforo
 - o Hay fórmula que da cuenta de cuanto de lo que se filtra se reabsorbe.
 - o $[1 - (Pu/CreatU \times Creat\ pl/P\ pl)] \times 100$
 - o <http://www.scymed.com/es/smnxps/pshpd274.htm>
 - ? VN 78-91%.
 - ? Valores > 95% (riñón reabsorbiendo mayor cantidad de fósforo) ==> Falta de suplementación
 - ? ↓ TRP con ↑ PTH ==> Deficiencia de Calcio
 - ? ↑ TRP con Normal o ↓ PTH ==> deficiencia de Fósforo
 - ? Esto es importante para suplementación de los pacientes.

EOM del PT : marcadores radiológicos

- RX : signos son tardíos
- RX sugerida si FA > 1.000 UI/L y P < 4 mg/dL
- Reportes antiguos : Incidencia de fracturas 17 - 34%
 - o Huesos largos y costillas
- Fracturas costales radiológicas en RNMBP (< 1.000g) 7%
- Control c/5-6 sem hasta mejoría de mineralización
- En huesos largos nhay adelgazamiento de cortical y fracturas de diáfisis y ensanchamiento con imagen de copa en metáfisis.

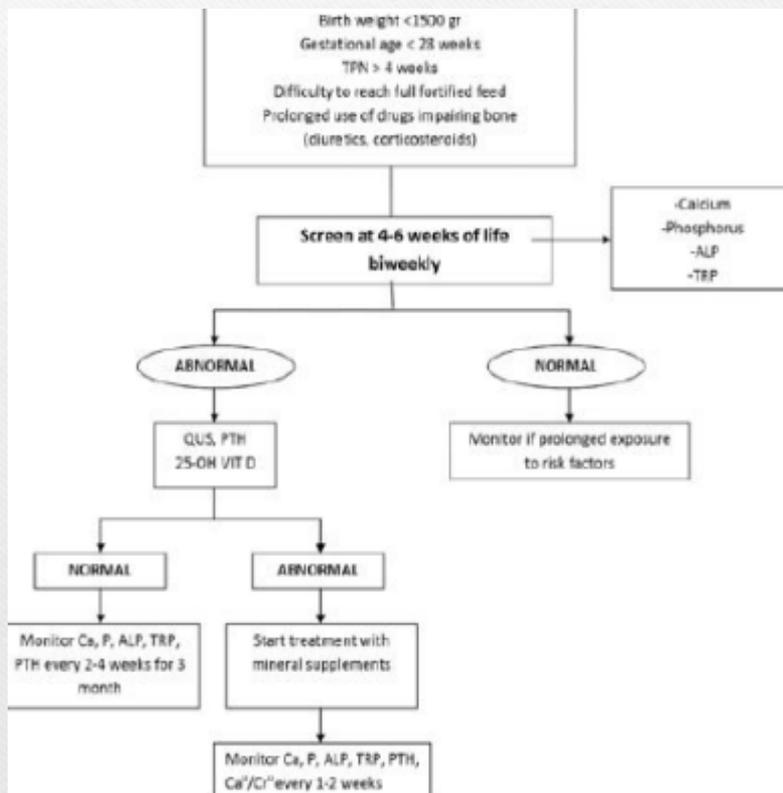
EOM del PT : marcadores de densidad mineral ósea

- DEXA : gold standard
 - o Poco practicable en prematuros de MBPN
 - o Lumbar, antebrazo, calcáneo
 - o Limitada en RNPt
 - o N en PT < 31 sem EG y PN < 1.500gr
 - o FA > 900 UI/L + P < 5.6 mg/dL
 - o ↓ DMO E 70% y S 100%

-
- Ultrasonografía (QUS)
 - o Se hace más bien con fines de investigación
 - o Tibia

Algoritmo

- Factores de riesgo
- Screening a las 4 semanas de vida (Ca, P, FA, TRP) :
tasa de reabsorción de fósforo (TRP)
- Si están anormales determinar PTH y Vit D.
- Si están normales hacer seguimiento cada 2 semanas
- Si están normales tratamiento con suplementación
- Monitoreo de los marcadores.



-
- Lo más importante
 - Establecer bien los Factores de riesgo
 - Evaluación de factores de riesgo
 - o Nutricional: ingesta de Ca, P y Vitamina D (Vit D importante en vida extrauterina)
 - ❑ Adecuado aporte en NPT
 - o Ca: 1.3 - 3.0 mmol/Kg/día
 - o P: 1.0 - 2.3 mmol/Kg/día
 - o Relación 1.3 :1 – 1.7:1
 - ❑ Realimentar vía enteral apenas sea posible
 - o Limitar uso crónico de glucocorticoides y Metilxantinas
 - o Manejo adecuado de colestasia

-
- o Monitoreo bioquímico bisemanal o semanal
 - o Actividad física controlada
 - ☐ Protocolo Moyer-Milner
 - o Rango de movilidad pasiva + compresión articular
 - o 5-15 minutos / día , 5 días/sem por 4-8 sem mejoran densidad mineral ósea

Prevención EOM del PT : manejo nutricional

- Manejo nutricional es fundamental
- Hay distintas recomendaciones
- En tabla las de AAPediatría con Alpar total en primera semana y luego cuando va aumentando la alimentación enteral y luego full enteral.

	Vitamin D (IU/d)	Target 25OHD level	Calcium (mg/kg/d)	Phosphorus (mg/kg/d)
AAP 2013	200-400 (<1500 g) 400 (>1500 g)	>20 ng/ml (>50 nmol/l)	150-220	75-140
ESPGHAN 2010	800-1000	>30 ng/ml (>75 nmol/l)	120-140	65-90

Leche materna madura y niveles de aporte

- Leche materna madura aporta bajos niveles de Ca y P
- Por tanto se requieren Fortificación o Fórmulas para prematuros.

Table 1

Composition of mature human milk, bovine and human milk-based fortified human milk, preterm and transitional formulas (per 100 calories)

	Mature HM	Fortified HM (Bovine Fortifier) ^a	Fortified HM (Donor Milk Fortifier +4) ^b	Preterm Formula ^{a,c}	Transitional Formula ^{a,c}	Term Formula ^{a,c}
Energy (kcal)	65-70	100	100	100	~74	~68
Protein (g)	1.03	4.0	2.8	3.0-3.6	2.1	1.4-1.5
Carbohydrate (g)	6.7-7.0	8.1	8.7	~10.5	7.5-7.9	~7.5
Fat (g)	3.5	6.0	5.98	5.0-5.4	3.9-4.1	3.4-3.8
Calcium (mg)	20-25	145	150	165-180	78-89	45-53
Phosphorus	12-14	80	78	90-100	46-49	25-29
Sodium (mg)	12-25	57	70	43-70	~25	16-18
Iron (mg)	0.3-0.9	1.91	0.24	1.8	~1.3	1.0-1.2

EOM del PT: manejo nutricional : Prevención y Tratamiento

- Empleo de fortificantes de LM :
 - o Al menos hasta EG 36 sem o P 2.000gr
- Suplementación de Fosfato :
 - o Si P < 4 mg/dL
 - o Si P < 5.5 mg/dL y FA aumentada
 - o Preferir fosfato de potasio (tolerancia gástrica) para suplementar (son las mismas ampollas para Uso EV)

- Suplementación de Calcio

- o Cuando hay \uparrow PTH (hiperparatiroidismo secundario) asociado a baja tasa de reabsorción de fósforo (TRP)

- o Relación Ca/P= 1,7:1 vía enteral.

- Vitamina D y análogos

- o Controversia : Colecalciferol 400 - 800 - 1000 UI/día

- o Se debe mantener niveles de Calcidiol > 20 ng/mL

- o \square Calcitriol 0.05-0.2 mcg/Kg/día : \downarrow HTP, \downarrow fosfaturia, \uparrow abs Ca y P

Prevalencia de baja Vitamina D

- Prevalencia de deficiencia (< 20 ng/mL) en PT 32 sem EG
 - o USA: 25-64%
 - o Brazil: 44%
 - o Turquía: 72%
 - o India 86%
 - o Irlanda 79%

Recomendaciones de Vitamina D

- Endocrine Society 400 UI /día
- Valores máximos hasta 1.000
- Sociedad endocrinología pediátrica en prematuros : 800 UI

EOM del PT : tratamiento

- Medir exámenes incluyendo PTH y vit D
- Si hay PTH elevada lo más probable es que haya déficit de Calcio y Vit D
o Iniciar con suplementos de Calcio , optimizar aporte de vit D y asegurar relación Ca : P según sea nutrición enteral o parenteral

-
- Si hay PTH normal con P bajo
 - o Tendremos un TRP alto : se está reabsorbiendo P porque falta Fosfato.
 - o Considerar suplementación con P extra.
 - o Asegurar relación Ca:P adecuada
 - Medir Marcadores humorales u Hormonales cada 1 - 2 semanas

EOM del PT : seguimiento post alta

- Seguimiento bioquímico depende de la severidad de la enfermedad :
 - o 2 a 4 sem post alta: control bioquímico
 - o En RNMBP si FA > 800-1000 UI/L, dar de alta con suplementación de minerales (Ca y P) .
- ☒ Monitorizar con marcadores bioquímicos

Que estoy viendo?

Treatment	<p><i>Calcipenic state (suggested by \uparrowPTH)</i></p> <ul style="list-style-type: none">▶ Start oral calcium supplements.▶ Ensure total enteral calcium to phosphate intake ratio 1.5:1 to 1.7:1 on a mg-to-mg basis.▶ Optimise calcium supply from parenteral nutrition, if applicable, with molar calcium to phosphate ratio 1.3:1 to 1.7:1.▶ Monitoring 1–2 weekly with plasma PTH and serum ALP, adjusting calcium dose and calcium to phosphate ratios based on PTH. <p><i>Phosphopaenic state (suggested by normal PTH)</i></p> <ul style="list-style-type: none">▶ Consider starting oral phosphate supplements, ensuring that total enteral calcium to phosphate intake ratio remains 1.5:1 to 1.7:1 on a mg-to-mg basis (oral calcium supplements may need to be started concurrently).▶ Optimise phosphate supply from parenteral nutrition, if applicable, while keeping molar calcium to phosphate ratio 1.3:1 to 1.7:1.▶ Monitoring 1–2 weekly with plasma PTH and serum ALP, adjusting phosphate (and calcium dose if applicable) and calcium to phosphate ratios based on PTH and ALP.
------------------	---

At-risk groups	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Preterm: gestational age less than 28 weeks. ▶ Low birth weight: less than 1500 g. ▶ Parenteral nutrition for over 2 weeks. ▶ Chronic lung disease/bronchopulmonary dysplasia. ▶ Necrotising enterocolitis. ▶ Prolonged prescribing of glucocorticoids, antacids or loop diuretics.
Prevention	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fortified breast milk or preterm formula. ▶ Maintain serum 25OH-D concentration above 50 nmol/L, with additional vitamin D supplementation if necessary. ▶ Ensure optimal enteral and parenteral calcium to phosphate ratios.
Investigations	<p><i>When?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ From 2–3 weeks of age. ▶ 1–2 weekly depending on degree of risk. <p><i>What?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Bone profile: serum ALP, phosphate and adjusted calcium. ▶ Plasma PTH. <p><i>If metabolic bone disease of prematurity suspected biochemically (↑ALP, ↓phosphate, ↑PTH)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Measure serum 25OH-D and supplement if less than 50 nmol/L. ▶ Review causative medications that can be discontinued. ▶ Radiograph of wrist and knee for evidence of osteopaenia or rickets.

En resumen...

- Para prevenir :
 - o Prevención nutricional.
 - o La EOM Pt es una enfermedad nutricional
 - o Fórmula de prematuros
 - o LM Fortificada
 - o Vit D (niveles con 20 nanogramos/ml) son suficientes para buena salud ósea

Conclusiones

- El screening de EOM del PT debe enfocarse en pacientes con Factores de Riesgo
- Mayormente asociado a déficit de Ca o P, déficit de vitamina D suele ser menos relevante en la etiopatogenia, pero importante en el tratamiento
- Ausencia de exámenes específicos para hacer el diagnóstico de EOM del PT
- Los exámenes de imágenes son tardíos y se realizan en situaciones puntuales
- El manejo de EOM del PT pone énfasis en prevención : manejo nutricional Ca + P + Vitamina D

Siempre pensé
que dar mucho
era bueno.





*A TODOS SIMPLEMENTE
GRACIAS*