

ENFERMEDAD ÓSEO METABÓLICA RNPT (EOM)

Dra. Alexandra Uherek – Residente de Pediatría

ROTACIÓN NEONATOLOGÍA USS

ABRIL 2023

HOJA DE RUTA

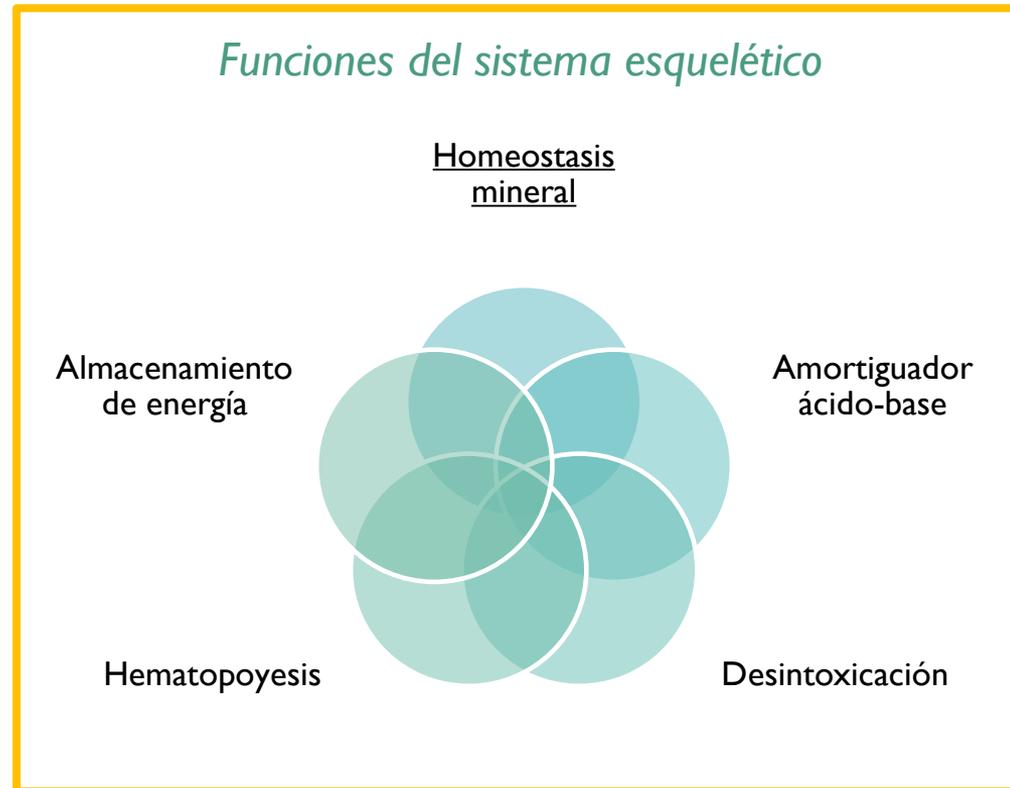
- Introducción
- Epidemiología
- Factores de Riesgo
- Embriología
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención y Complicaciones
- Bibliografía



INTRODUCCIÓN

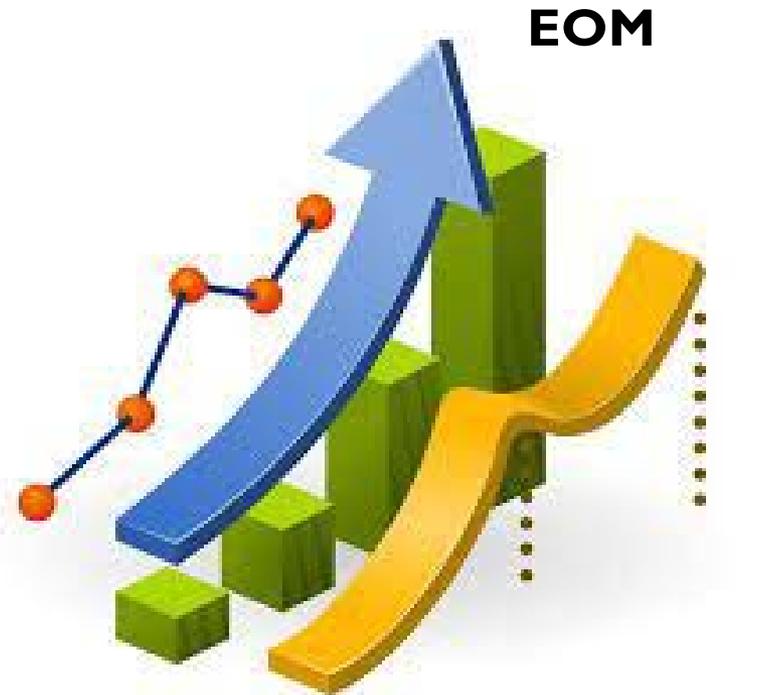
...*Definición EOM: Afección multifactorial que resulta principalmente del suministro inadecuado de minerales agravado por una enfermedad crónica, un sistema digestivo inmaduro y un desequilibrio hormonal.*

- Se caracteriza por **hallazgos bioquímicos y radiográficos** específicos.
- Difícil de definir debido a su naturaleza silenciosa que clínicamente se presenta con **crecimiento extrauterino deficiente, mayor dependencia del ventilador y fracturas.**
- Consecuencias a largo plazo: **baja estatura y osteopenia** en la edad adulta.



EPIDEMIOLOGÍA

- **Incidencia EOM:** es tan alta como el 23% RN MBPN (<1500 gr) y tan alta como el 55% RN EBPN (<1000 gr).
- **Peak incidencia EOM:** 4– 8 semanas de edad posnatal.
- **Falta de consenso en los criterios diagnósticos** dificulta la valoración de la incidencia real.
- **Tendencia a su aumento,** probablemente 2° mayor supervivencia RNPT.



Faienza MF, et al. *Front Pediatr.* 2019 Apr 12;7:143.

Moreira Al., et al. *Neoreviews* (2015) 16 (11): e631–e641.

Galvis SJ, Duarte LM, Villareal A, et al.. Enfermedad ósea metabólica del prematuro: revisión de tema. *MÉD.UIS.*2022;35(2): 131-142.

FACTORES DE RIESGO

Table 1. Prenatal and Postnatal Risk Factors for Metabolic Bone Disease of Prematurity

Prenatal	Postnatal
Uteroplacental insufficiency	Prematurity
<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia • Fetal growth restriction 	Feeding intolerance
Chorioamnionitis	Prolonged parenteral nutrition → ALPAR >4 sem
Maternal vitamin D deficiency	Vitamin D deficiency
Male sex	Medications
↓	<ul style="list-style-type: none"> • Loop diuretics • Glucocorticoids • Caffeine • Sodium bicarbonate
Polimorfismos genéticos (vit. D, estrógenos, colágeno alfa I)	Sepsis
	Acidosis
	Renal disease → Enf. Pulmonar: DBP.
	Liver disease → SNC: HIV, LPV.
	Gastrointestinal disease → NEC, Sd. intestino corto, ictericia colestásica
	Physical immobility

Suplementación vit. D materna → ↓DMG y PE (FR EOM)

Polimorfismos genéticos (vit. D, estrógenos, colágeno alfa I)

→ Enf. Pulmonar: DBP.
 → SNC: HIV, LPV.
 → NEC, Sd. intestino corto, ictericia colestásica

FACTORES DE RIESGO

Table 1 Patient and mother's characteristics and risk factors for metabolic bone disease of prematurity

Characteristics	Group 1, n = 83	Group 2, n = 61	p-Value
Gestational age (wk)	28.6 ± 2.5 (22–33)	29.1 ± 1.9 (22–32)	0.224
≤28 wk	41 (49.4)	20 (32.8)	0.068
29–33 wk	42 (50.6)	41 (67.2)	
Birth weight (g)	1,034 ± 305 (490–1,490)	1,096 ± 229 (520–1,480)	0.072
Type of delivery NVD/C/S, n (%)	9 (10.8)/74 (89.2)	10 (16.4)/51 (83.6)	0.455
Gender female/male, n (%)	41 (49.4)/42 (50.6)	28 (45.9)/33 (54.1)	0.737
SGA, n (%)	38 (45.8)	27 (45)	1.0
Preeclampsia/eclampsia, n (%)	25 (30.1)	19 (31.1)	1.0
IMV days	17.9 ± 21.9 (0–121)	8.4 ± 9.7 (0–45)	0.019
Non-IMV days	8.6 ± 9.1 (0–40)	5.9 ± 6.4 (0–25)	0.098
Total mechanical ventilation days	24.8 ± 26.0 (0–145)	13.5 ± 13.1 (0–48)	0.014
BPD, n (%)	25 (30.1)	9 (14.8)	0.052
Diuretics use (>2 wk), n (%)	14 (16.9)	8 (13.1)	0.642
Steroid use, n (%)	26 (31.3)	8 (13.1)	0.019
Time of dexametazone use (d)	8.04 ± 1.3 (7–10)	6.3 ± 0.98 (5–7)	0.000
Time of caffeine use (d)	36.3 ± 28.3 (6–140)	22.9 ± 12.2 (6–60)	0.020
NEC, n (%)	22 (26.5)	7 (11.5)	0.044
Cholestasis (DB > 2 mg/dL), n (%)	6 (7.2)	2 (3.3)	0.467
Anticonvulsive drug use, n (%)	33 (39.8)	10 (16.4)	0.004
TPN days	33.4 ± 19.3 (5–80)	22.1 ± 12.7 (6–60)	0.000
First enteral feeding time	3.8 ± 2.4 (1–9)	3.3 ± 2.2 (1–10)	0.155
Full enteral feeding time	35.1 ± 22.5 (5–98)	22.4 ± 15.0 (6–90)	0.001
Type of enteral feeding	2 (2.4)	28 (46)	0.000
Breastfeeding with HMF, n (%)	81 (97.6)	33 (54)	
PF or mix feeding, n (%)			
Fractures	7 (8.4)	0 (0)	0.021
Hospitalization time (d)	72.5 ± 33.2 (28–190)	53.6 ± 27.3 (14–156)	0.000
Mortality, n (%)	7 (8.4)	5 (8.2)	1.0

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; HMF, human milk fortifier; IMV, invasive mechanical ventilation; NEC, necrotizing enterocolitis; PF, premature formula; SGA, small for gestational age; TPN, total parenteral nutrition.

Risk factors of metabolic bone disease of prematurity

Supamit Ukarapong^{a,*}, Sunil Kumar Batlahally Venkatarayappa^b, Cristina Navarrete^c, Gary Berkovitz^a

^a Pediatric Endocrinology, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

^b Pediatrics, Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

^c Neonatology, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Objetivo: Identificar los FR de EOM en el RNPT.

Diseño del estudio:

- E° retrospectivo de casos y controles RN nacidos 2013- 2014 con EG < 30 sem y PN < 1000 g.
- EOM definida por: FA >500 U/L y cambios radiográficos.

Resultados: N° 76 evaluados y 40 cumplieron criterios EOM.

Table 1

Patient characteristics, length of TPN, duration of steroid use and rate of weight gain.

	MBD (N = 40)	Control (N = 36)	
Median Gestation age, (IQR)	25 weeks [24–27]	25 weeks [23–26]	p = 0.30
Median Birth Weight, (IQR)	560 g (466–654) ↓	765 g (657–873)	p < 0.01
Male sex, n	25 (62.5%)	20 (55.6%)	p = 0.53
Median Length of TPN, (IQR)	49 days (29–69)	27 days (16–38) ↓	p < 0.01
Dexamethasone use (Mean ± S.D.)	5.62 ± 7.85 days	1.13 ± 2.56 days ↓	p < 0.01
Median weight gain, first 3 months (IQR)	12.11 g/kg/day (11.25–12.97)	12.05 g/kg/day (11.03–13.07)	p = 0.95

Risk factors of metabolic bone disease of prematurity

Supamit Ukarapong^{a,*}, Sunil Kumar Batlahally Venkatarayappa^b, Cristina Navarrete^c, Gary Berkovitz^a

^a Pediatric Endocrinology, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

^b Pediatrics, Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

^c Neonatology, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Resultados:

- La colestasis se asoció con la probabilidad más alta de EOM ($p < 0,01$ post análisis de regresión múltiple).
- Las convulsiones y el uso prolongado de diuréticos también ↑ significativamente EOM.

Table 3

Multivariate logistic regression analysis (adjusted with birth weight, duration of dexamethasone use and parenteral nutrition).

Co-morbidity	OR	95% CI	p-Value
Cholestasis	9.6	2.1–45.3	< 0.01*
Seizures (medically managed)	2.1	0.4–10.4	0.34
Diuretics use (> 2 weeks)	1.1	0.3–4.0	0.81

*Co-morbidity with significant OR for MBD.

Table 2

Odds Ratio predicting MBD of comorbidities.

Co-morbidity	Coefficient	OR	95% CI	p-Value
Bronchopulmonary dysplasia	0.11	1.1	0.2–5.9	0.89
Diuretics use (> 2 weeks)*	0.98	2.6	1.0–7.0	0.04*
Anemia (received transfusion)	0.86	2.3	0.4–2.5	0.33
ROP	0.74	2.0	0.8–5.3	0.12
PDA	0.51	1.6	0.6–4.2	0.29
Hyperbilirubinemia (with phototherapy)	– 0.40	0.6	0.2–1.8	0.44
Cholestasis (DB > 2 mg/dL, & > 2 weeks)*	2.81	16.6	4.8–56.9	< 0.01*
Sepsis	1.0	2.7	0.9–7.8	0.06
Acute kidney injury	– 0.29	0.7	0.2–2.3	0.60
Seizures (medically managed)*	1.66	5.2	1.3–20.5	0.01*
Treatment with vasopressors	0.72	2.0	0.6–6.7	0.23
Neutropenia	0.20	1.2	0.2–5.8	0.80
Thrombocytopenia	– 0.11	0.8	0.1–6.7	0.91
NEC (> grade 2 Bell's criteria)	1.11	3.0	0.8–10.5	0.08
Birth weight (grams)	– 0.006	0.99	0.99–1	< 0.01
Duration of parenteral nutrition	0.05	1.05	1.02–1.08	< 0.01

*Co-morbidity with significant OR for MBD.

EMBRIOLOGÍA

- Morfogénesis esquelética comienza en la 6^o sem. gestación.
- Esqueleto fetal se desarrolla en 3 vías:
 - **Esqueleto craneofacial:** surge de células de cresta neural craneal.
 - **Esqueleto axial:** surge de células del mesodermo paraxial.
 - **Esqueleto de extremidades:** surge de células del mesodermo de la placa lateral.

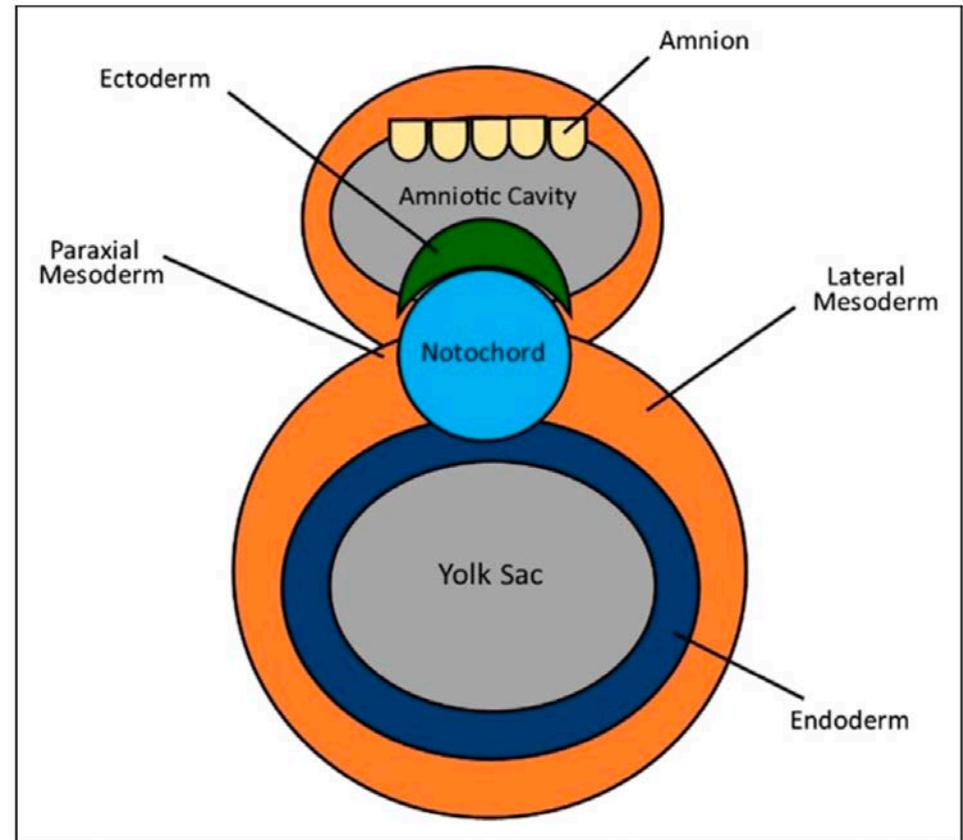


Figure 1. Bone embryology.

FISIOPATOLOGÍA METABOLISMO MINERAL FETAL

Hipercalcemia relativa para mineralización hueso fetal

[Ca, Mg y P] fetal > [maternas]

Principal fuente Ca fetal es el (80% transferencia en 3^oT)

Pequeña cantidad Ca perdido por filtración renal se excreta al LA y el feto lo ingiere → absorción intestinal

Hipercalcemia fetal mantenida por las bajas [PTH y calcitriol], y altas [péptido relacionado PTH fetal y calcitonina]

Altas [24-hidroxilasa placentaria]: impide conversión de vit. D inactiva en calcitriol

Calcitonina (producida tiroides fetal y placenta) favorece mineralización ósea

Peak aporte placentario 32-36 sem:

- Ca: 100-130mg/kg/día
- P: 60-70mg/kg/día

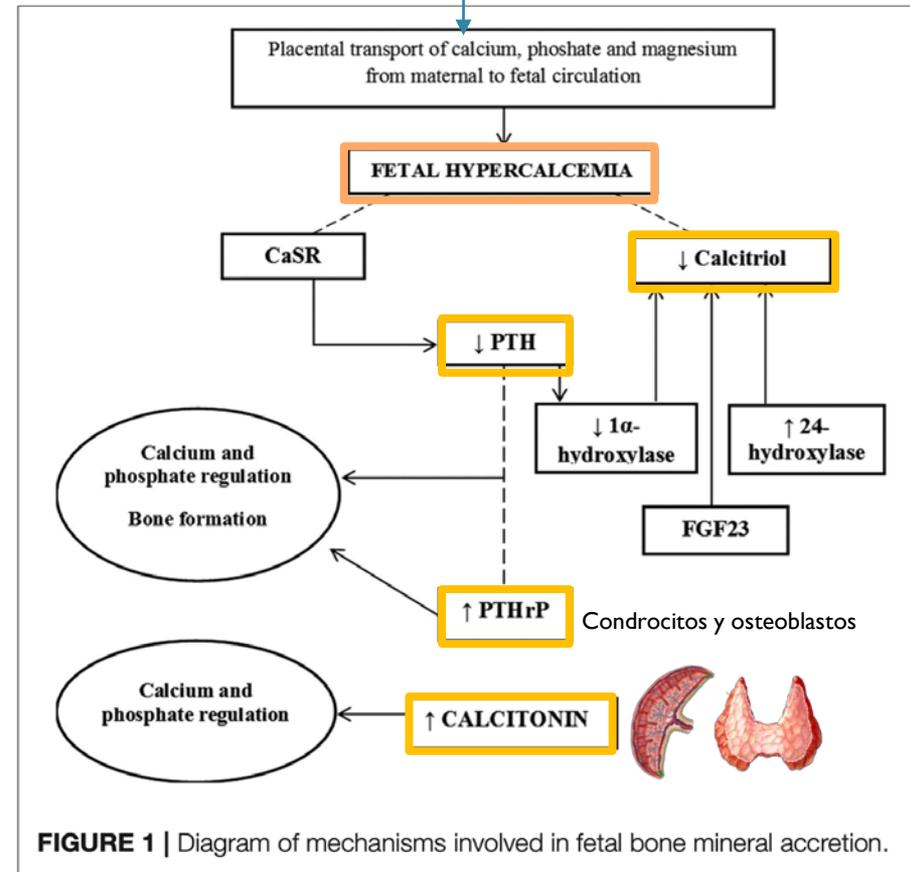


FIGURE 1 | Diagram of mechanisms involved in fetal bone mineral accretion.

FISIOPATOLOGIA

I. PTH:

Hormona polipeptídica fundamental para el metabolismo del Ca con efectos sobre hueso y riñón.

- Cambios Ca sérico son detectados por los **receptores de Ca de la paratiroides**.
- $\uparrow \text{Ca} \rightarrow \downarrow$ producción PTH en células paratiroides.

La PTH en el hueso hace que los osteoblastos \uparrow el factor estimulante de colonias de macrófagos y el receptor activador del ligando B del factor nuclear κ (RANKL), lo que \uparrow **la formación de osteoclastos**.

Esto conduce a: **reabsorción ósea y liberación de Ca.**

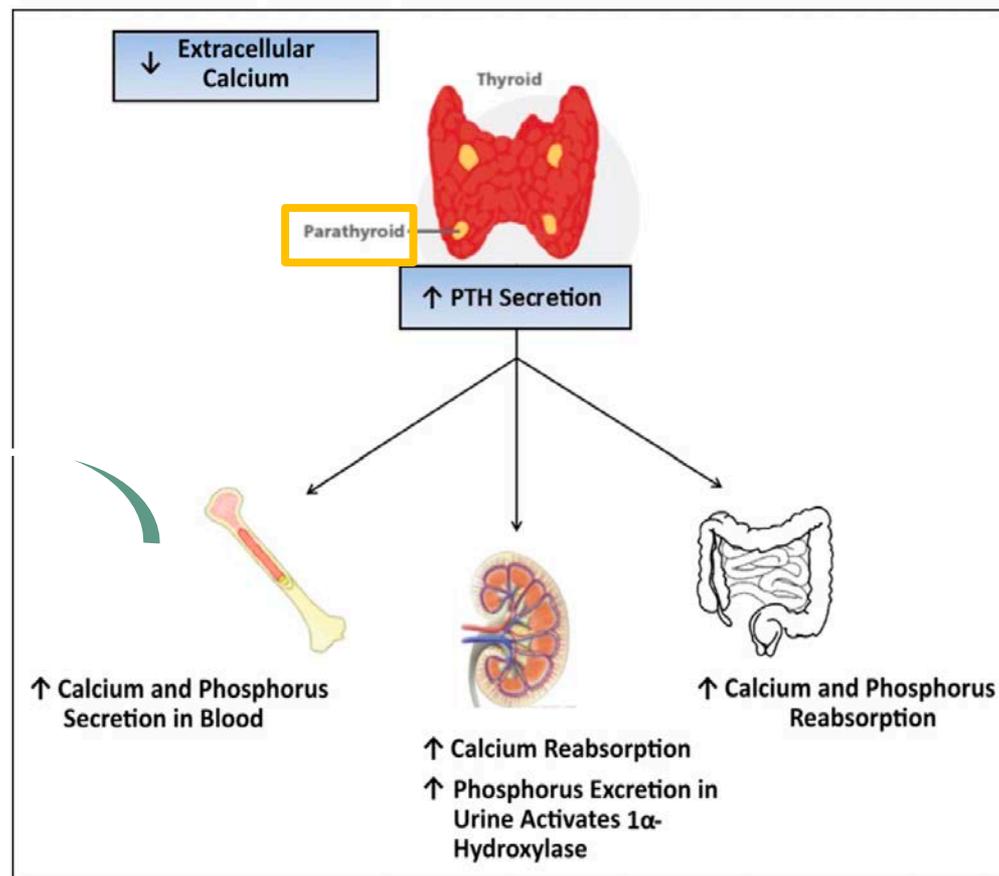
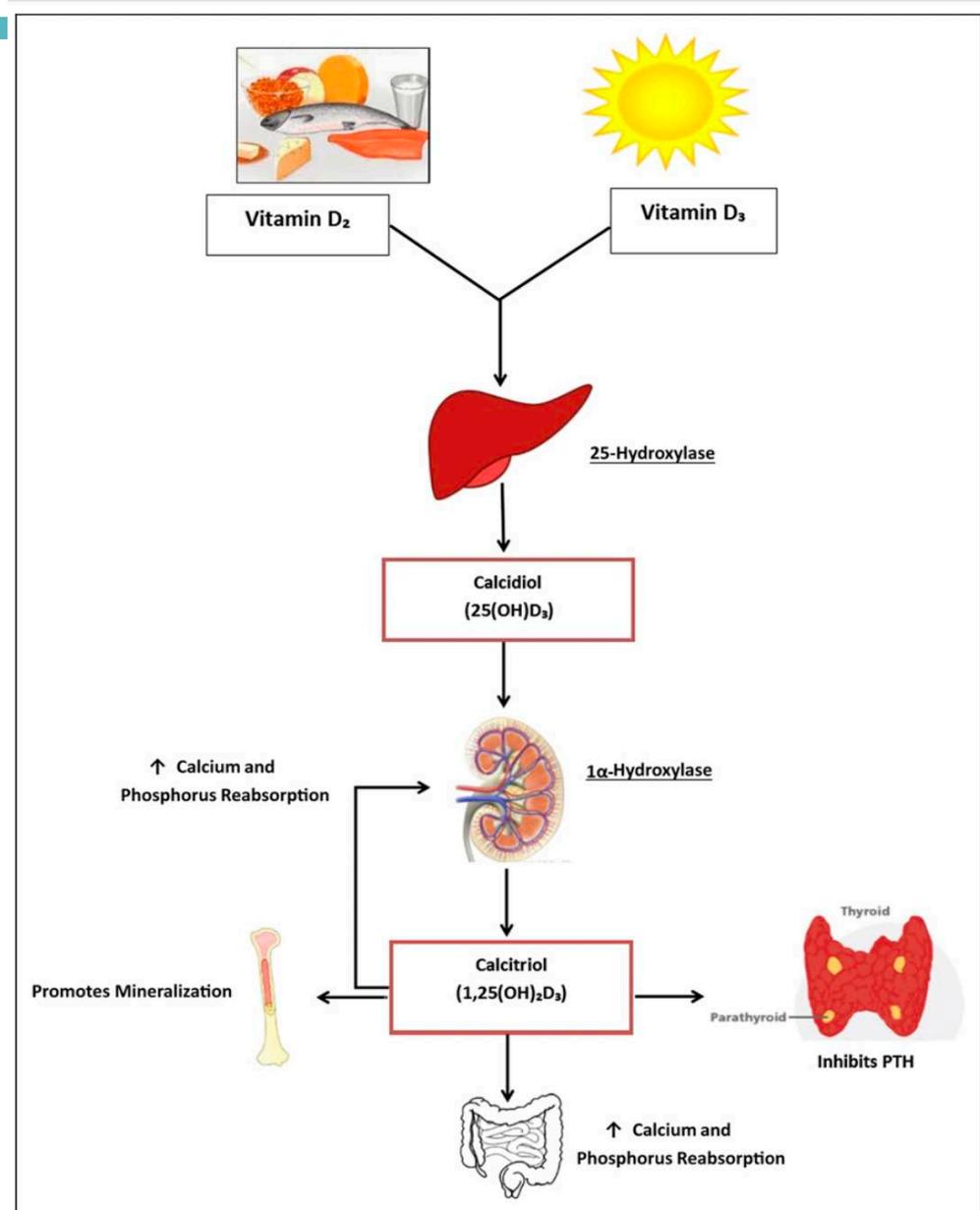


Figure 3. Parathyroid hormone (PTH) effects on bone minerals.

FISIOPATOLOGÍA

2. Vitamina D: 1,25-dihidroxivitamina D o Calcitriol

- La vit. D2 se obtiene por **vía enteral** y la vit. D3 por la **exposición solar de la piel**.
- Forma activa Vit. D (calcitriol) creada por **1 α -hidroxilasa renal** a partir vit. D2/D3.
- **Funciones Calcitriol:**
 - Inhibe secreción PTH.
 - \uparrow absorción gastrointestinal de calcio.
 - \uparrow reabsorción renal de calcio y P.
 - Promueve mineralización en el hueso.



Moreira AI, et al. *Neoreviews* (2015) 16 (11): e631–e641

Neonatología – José Luis Tapia I/ Álvaro González M. (Ed) 4º, 2018. Editorial Mediterráneo

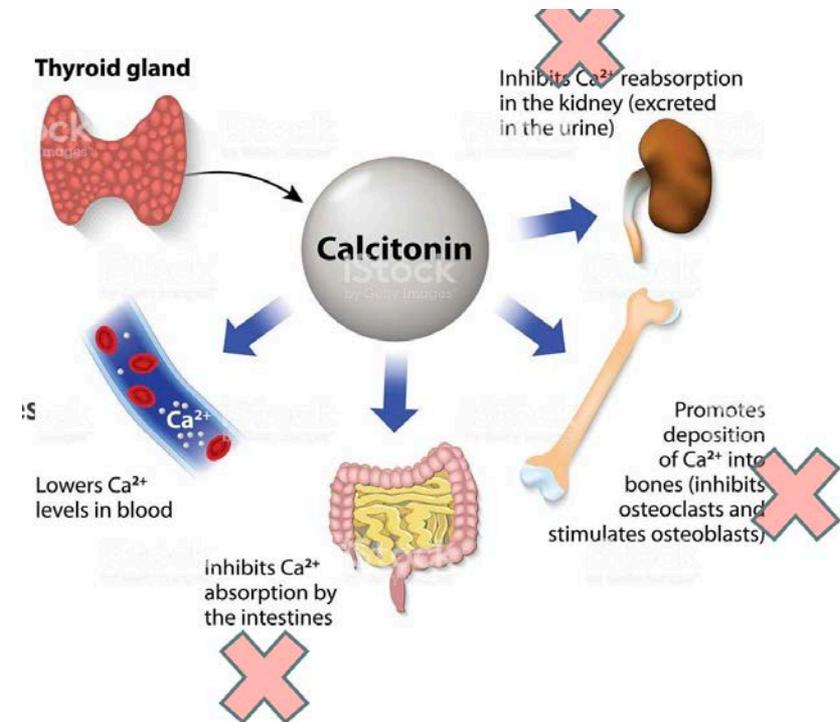
FISIOPATOLOGIA

2. Péptido relacionado con PTH

- Es producido por tejido placentario, paratiroideo, esquelético y células del músculo liso.
- Efectos en feto: ↑ transferencia de Ca placentario y está involucrado en el desarrollo adecuado de condrocitos y formación de hueso endocondral.

3. Calcitonina

- Hormona polipeptídica producida por la glándula tiroides y la placenta.
 - ↑ producción de calcitriol en el riñón.
 - ↓ la actividad de osteoclastos a través de la activación del receptor de calcitonina: disminuye resorción ósea.
 - ↓ Reabsorción de calcio y P renal.



FISIOPATOLOGÍA MINERAL NEONATAL

Inmediatamente después del nacimiento, se corta el cordón umbilical, lo que elimina el suministro de calcio de la placenta del recién nacido...

- Como resultado, la ingesta intestinal de Ca se convierte en la fuente de calcio del RN.
- La **captación intestinal de calcio** se produce a través del transporte activo y pasivo.
 - Se sugiere que la mayor parte de la ingesta de calcio es **inicialmente pasiva** y [Ca].
 - A medida que el **sistema GI madura**, el **transporte activo** se vuelve más importante y está mediado por las **calbindinas**, que son receptores de unión al calcio dependientes de la vitamina D presentes en los enterocitos.



FISIOLOGÍA

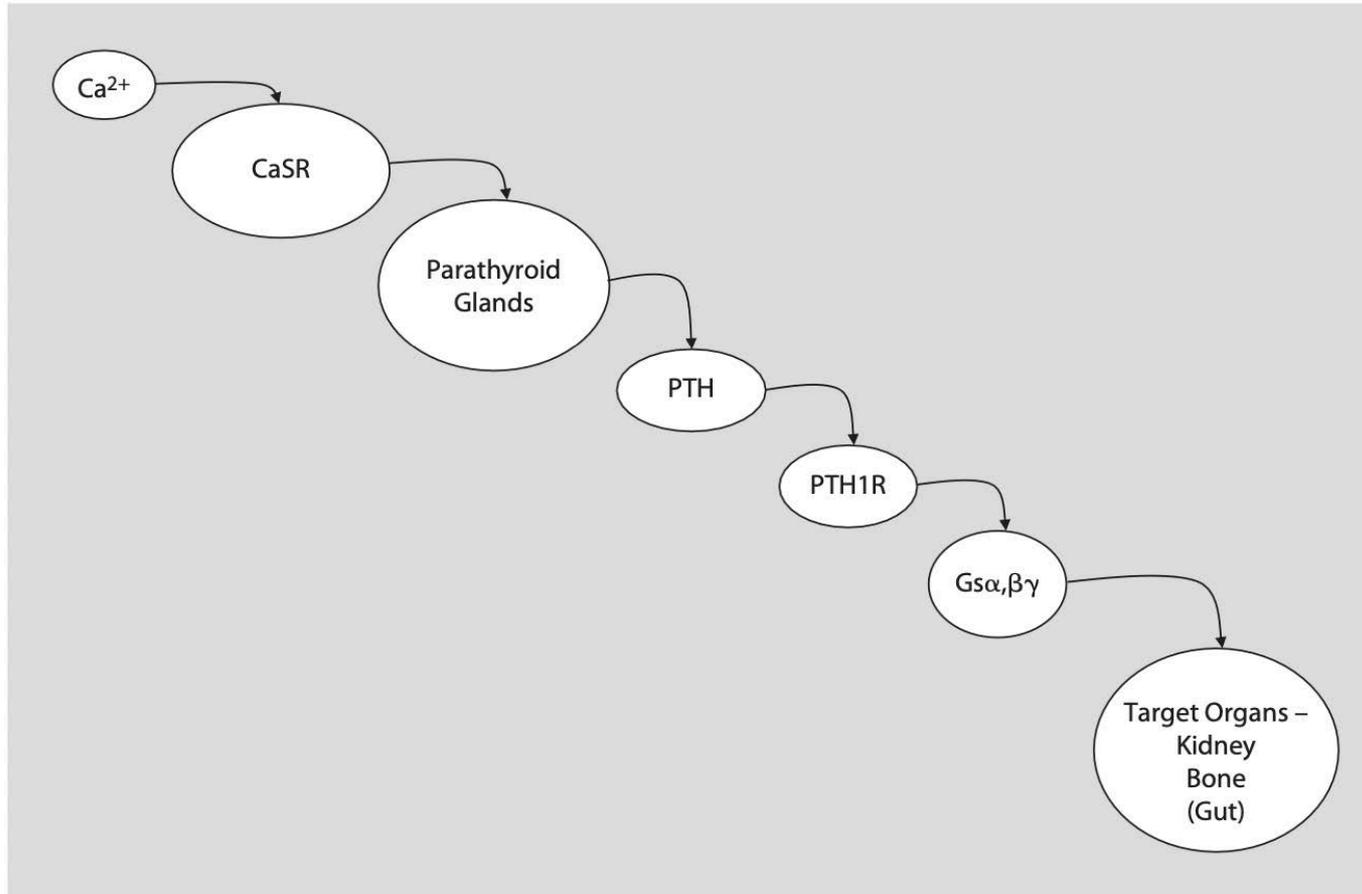


Fig. 4. The calcium cascade. Plasma calcium levels are controlled by a series of events that begin with the effect of calcium on the calcium sensing receptor and end with the response of the target organs.

DIAGNÓSTICO

- No existen criterios universales de diagnóstico.
- Clínica → Signos de raquitismo: displasia epifisiaria, deformidades óseas, fx huesos largos y rosario costal.



Table 1

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., 1982	19	BW < 1500 g	373 ± 143 IU/L at 5 weeks in infants with radiological skeletal demineralization
Hung et al., 2011	46	GA < 34 weeks	700 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
Backstrom et al., 2000	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 812.8 + 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
Figueras-Aloy et al.	336	BW < 1500 g	500 IU/L

DIAGNÓSTICO

I. Marcadores Bioquímicos

Combinación P < 4,6 mg/dL y FA >900 UI/L:
Sensibilidad 100 % y Especificidad 70 % para la baja densidad mineral ósea.

Table 3 Laboratory characteristics of metabolic bone disease of prematurity

	Group 1, n=83	Group 2, n=61	p-Value
Serum calcium (mg/dL)	9.04 ± 0.91 (6.3–11)	9.5 ± 0.58 (7.5–10.9)	0.006
Serum phosphate (mg/dL)	4.1 ± 0.9 (1.72–5.53)	6.0 ± 0.7 (3.3–7.42)	0.000
Serum magnesium (mg/dL)	1.97 ± 0.28 (1.02–2.73)	2.07 ± 0.24 (1.48–2.76)	0.021
ALP (U/L)	737 ± 184 (506–1,588)	332 ± 92 (159–494)	0.000
PTH (ng/L)	88.7 ± 66 (3–314)	44.8 ± 19 (12–134)	0.000
Vitamin D (µg/L)	32.8 ± 18.8 (3–96)	33.8 ± 13.1 (19–63)	0.614
Urine calcium/creatinine (spot)	0.83 ± 0.46 (0.12–2.9)	0.47 ± 0.14 (0.05–0.65)	0.000
Urine phosphate/creatinine (spot)	0.32 ± 0.33 (0.05–1.47)	1.31 ± 0.74 (0.17–4.2)	0.000
TRP (%)	97.7 ± 1.4 (95–99)	91.7 ± 3.4 (78–94)	0.000

TRP: Si P sérico es < 5,5 mg/dL y el TRP >95 % → sugiere ingesta insuficiente P.

PTH ↑ y TRF ↓

Deficiencia de calcio y/o vitamina D.

PTH ↓ o normal y TRF >95 %

deben recibir suplementación con calcio y fósforo.

*The following equation is used to calculate the TRP:

$$\text{TRP}\% = (1 - (\text{urine phosphate/urinary creatinine}) \times (\text{plasma creatinine/plasma phosphate})) \times 100.$$

NB. All units must be the same (mmol/L) therefore, divide serum creatinine (µmol/L) by 1000.

DIAGNÓSTICO

1. FOSFATO

- 2° A ingesta nutricional de Ca insuficiente → ↑ PTH renal → Hiposfosfemia.
- Hiposfosfemia: 1° manifestación de mineralización ósea deficiente.
- P < 3,6 mg/dL, en RN con LME, confiere un mayor riesgo EOM.

2. FA

- Enzima del tej. esquelético (++) , hígado, placenta, riñón e intestino.
- Marcador del recambio óseo, ubicada en mm de los osteoblastos.
- Niveles séricos RN ↑ hasta las 4 a 6 sem de edad y ↓ de las 8 a 10 sem.

Niveles de FA	Interpretación
500-700	Osteopenia Leve
750-1000	Osteopenia Severa
> 1000	Raquitismo Severo

3. CALCIO

- Ca alcanza un nadir en RNT/PT de 24 a 30 hr post nacimiento y luego ↑ 2° a la PTH ↑.
- Calcemia suele ser normal en EOM por la rápida respuesta receptores Ca. en paratiroides → ↓ mineralización de Ca.

DIAGNÓSTICO

4. PTH

- Falta valores de referencia sólidos PTH en RNPT: niveles PTH > 100 pg/ml > riesgo EOM.
- En el riñón, la PTH ↑ la reabsorción de Ca y ↓ reabsorción de P.
- A nivel intestinal, la PTH ↑ absorción intestinal de Ca y P, aumentando la síntesis de calcitriol.
- A nivel del hueso, la PTH ↑ la resorción ósea para liberar Ca en el suero.

5. Vitamina D

- Se miden como 25-hidroxivitamina D, su forma inactiva.
- Valores <20 ng/mL indican deficiencia: <30 ng/mL son útiles para identificar a RN con riesgo EOM.



FUTURO:

La osteocalcina, el péptido de procolágeno y el colágeno entrecruzado son otros marcadores de la formación y resorción ósea (fines de investigación)...

SCREENING Y DIAGNÓSTICO

Table 2
Screening of MBD.

	Level of Interest	Key Points
ALP	> 800 IU/L or > 500 and trending up	<ul style="list-style-type: none"> ● Inversely proportional to decreased Phos, decreased weight, and decreased GA. ● Can be elevated in liver disease and may consider obtaining bone specific ALP if etiology unclear. ● Can be increased with copper insufficiency ● Can be decreased with zinc deficiency and glucocorticoid exposure.
Phos	< 1.8 mmol/L (5.5 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> ● Lower levels correlate with MBD ● More likely to require Phos supplementation if < 4 mg/dL
Ca (albumin corrected)	< 8.5 mg/dL or > 10.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> ● Usually normal in preterm infants with MBD ● Low levels indicate high losses or decreased intake. ● High levels indicate over-treatment or could be associated with hypophosphatemia.
TRP	> 95% in the setting of low Phos level	<ul style="list-style-type: none"> ● High TRP suggests low urinary Phos wasting (low PTH or low Phos intake) ● Low TRP suggests urinary Phos loss (often from high PTH)
PTH	> 100 pg/dL	
Vitamin D	< 30 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> ● < 20 ng/ml is Vitamin D deficiency
XR	Osteopenia - rachitic changes, fraying and cupping of metaphyses, fractures	<ul style="list-style-type: none"> ● BMC decreased by at least 20% in order for changes to be seen



Importante tener en cuenta niveles de elementos traza:

El zinc es un cofactor de FA, que posteriormente es desplazado por el cobre...

- en casos de deficiencia de cobre, se observan ↑ FA.
- en casos de deficiencia de zinc, se observan ↓ FA.

DIAGNÓSTICO

I. Marcadores Imagenológicos

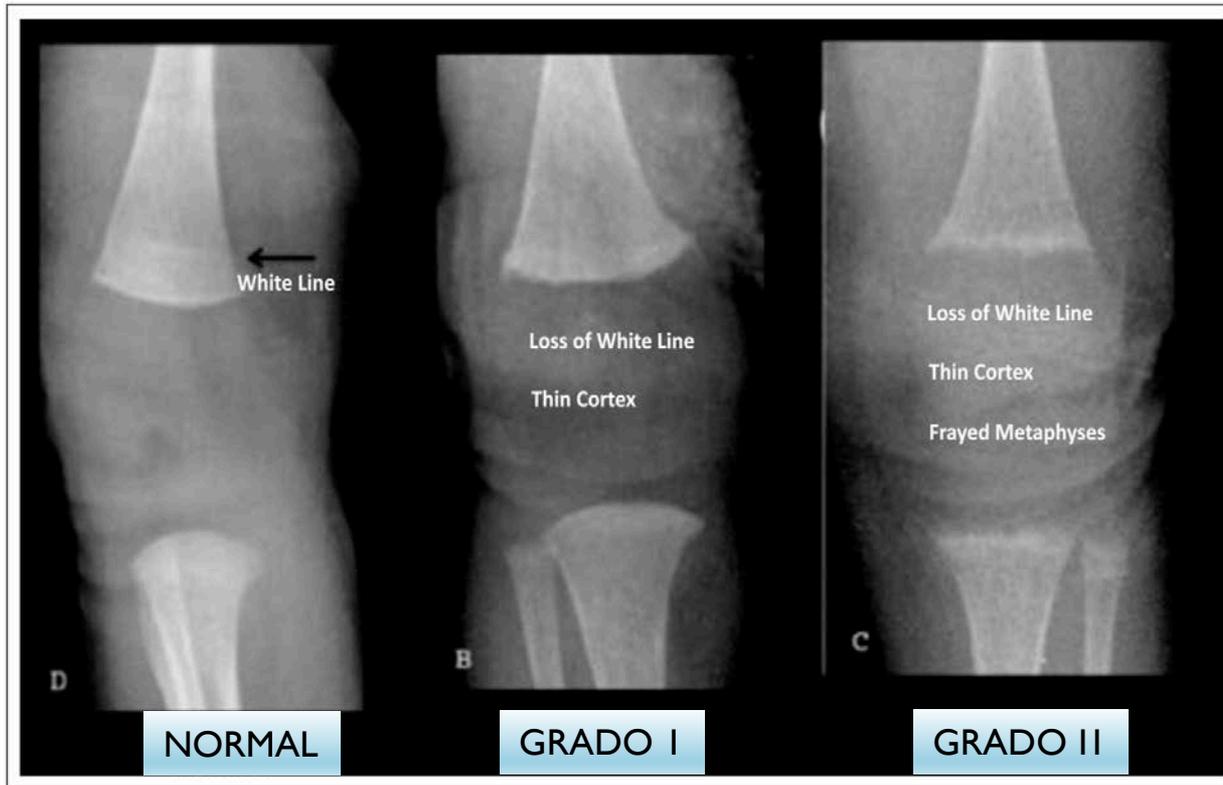


Figure 5. Knee radiographs.

Densidad ósea normal y una línea blanca densa normal metafisiaria.

Pérdida línea blanca densa en metafisis y adelgazamiento corteza.

Cambios GI + metafisis deshilachada con ensanchamiento y ahuecamiento → cambios raquíuticos.

Cambios en G II, junto con fracturas.

RADIOGRAFÍA

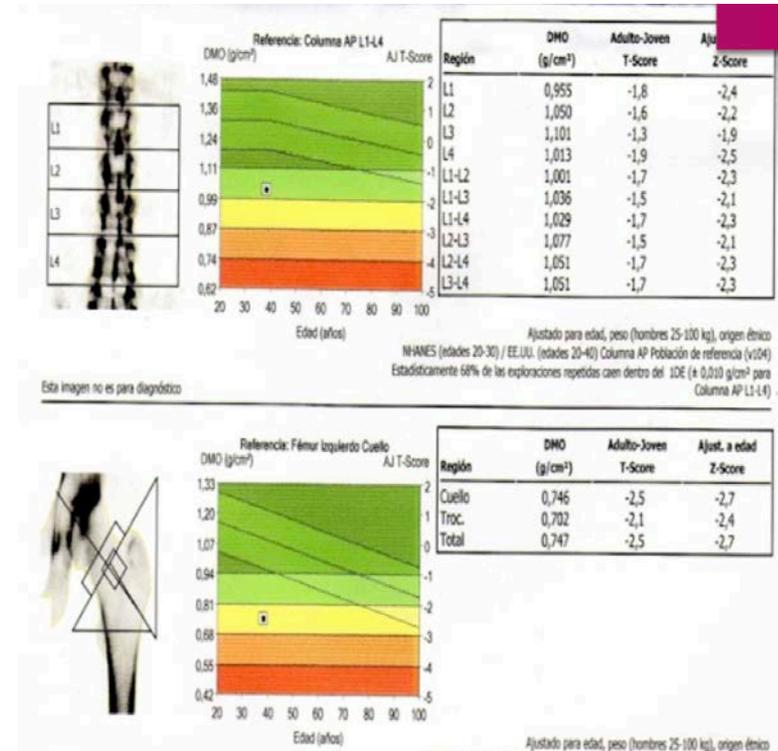
- Reducción mineralización ósea de un 20-40 % para pesquisa Rx.
- Escala clasificación EOM radiográfico → **puntaje de Koo.**

DIAGNÓSTICO

I. Marcadores Imagenológicos

■ ABSORCIOMETRÍA DUAL DE RAYOS X: DEXA

- Goldstandar para evaluar densidad mineral ósea en RNT/RNPT.
- Mide densidad mineral ósea en gr de hidroxiapatita/cm² → columna lumbar, antebrazo o calcáneo.
- Faltan datos normativos para su uso en RN → dificulta la interpretación Z-score.
- Desventajas: costo, radiación, necesidad de sedación.



■ TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA CUANTITATIVA

- Permite evaluación tridimensional del hueso y capacidad de separar el hueso cortical del trabecular.

■ ULTRASONOGRAFÍA CUANTITATIVA

- Prueba con USS no invasiva para medir la velocidad del sonido a lo largo de la tibia para cuantificar indirectamente la densidad mineral ósea.

SCREENING DIAGNÓSTICO

- Se recomienda inicio de **Evaluación bioquímica de rutina EOM**: 4 sem edad (FA, P, Ca y vit. D).
- **Seguimiento** marcadores bioquímicos: al menos cada 2 sem.
- **Suspensión monitorización**: si alimentación enteral completa, nivel estable FA < a 500 a 600 UI/L y P >4 mg/dl (1,3 mmol/l).
- Si los FA >800 UI/L, o si existe una preocupación clínica de fracturas: control **radiográfico de los cambios raquíuticos**.

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	<ol style="list-style-type: none"> 1. <1,500 g 2. <28 weeks 3. TPN >4 weeks 4. Diuretic or steroid therapy 	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Weekly calcium, phosphorus, ALP 2. If phosphorus <5.6 mg/dl and ALP >500 IU/L → check TRP 3. If TRP >95% → start phosphorous supplementation 4. If no increase in phosphorus and ALP continues to rise → start ergocalciferol or calcidiol 5. Encourage daily passive exercises 	<ol style="list-style-type: none"> 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 calcidiol 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.

SCREENING DIAGNÓSTICO

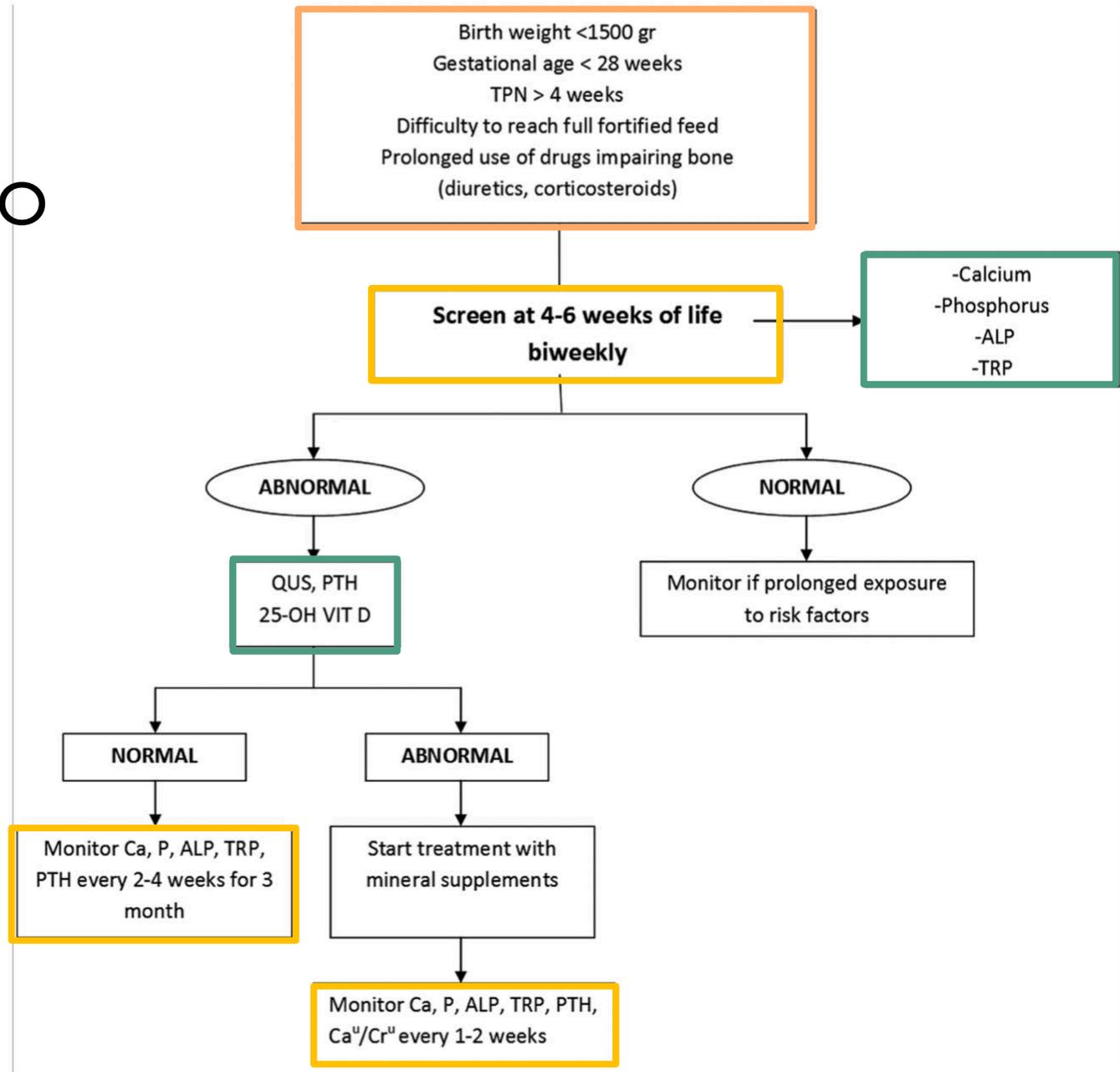
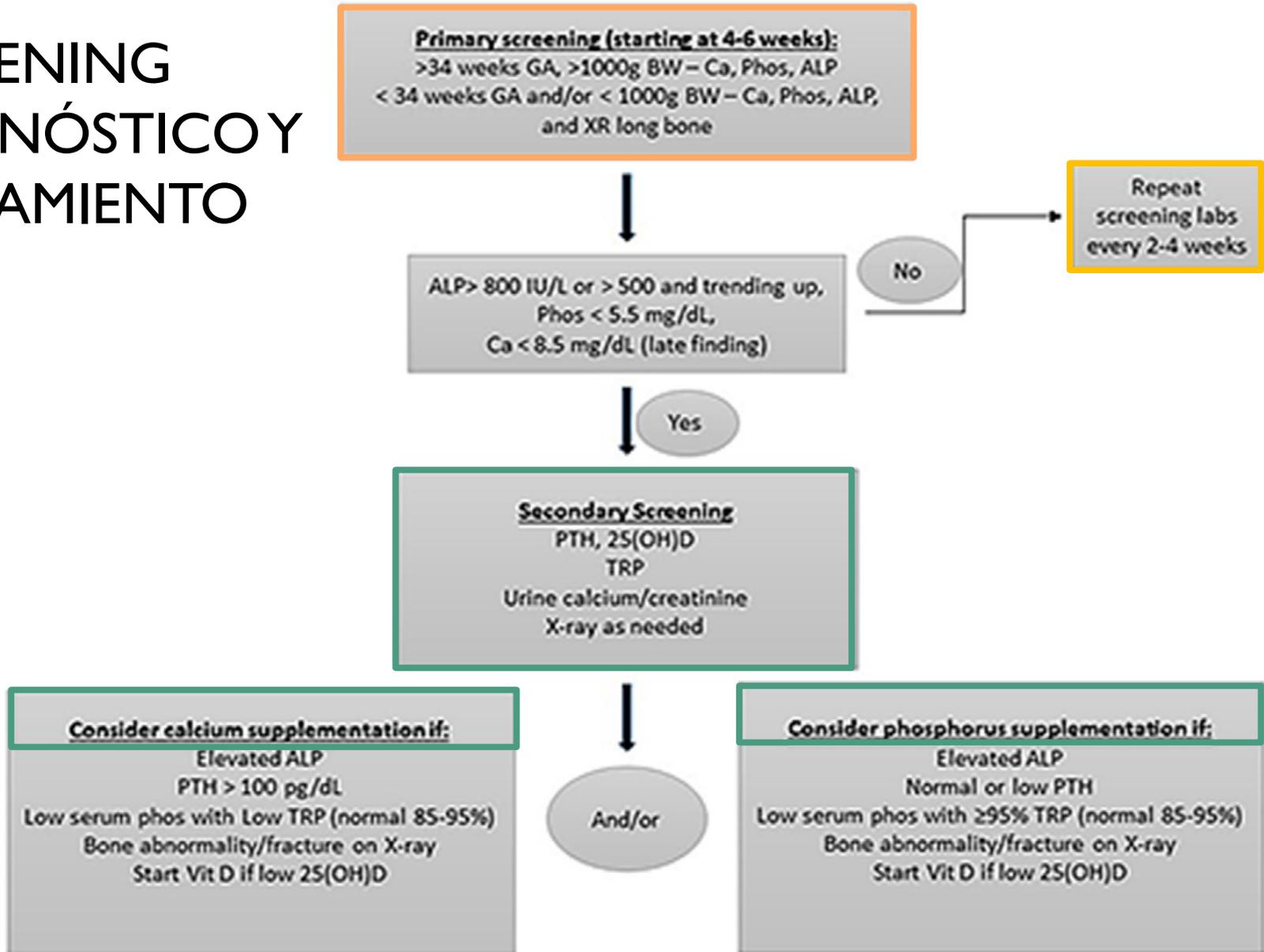


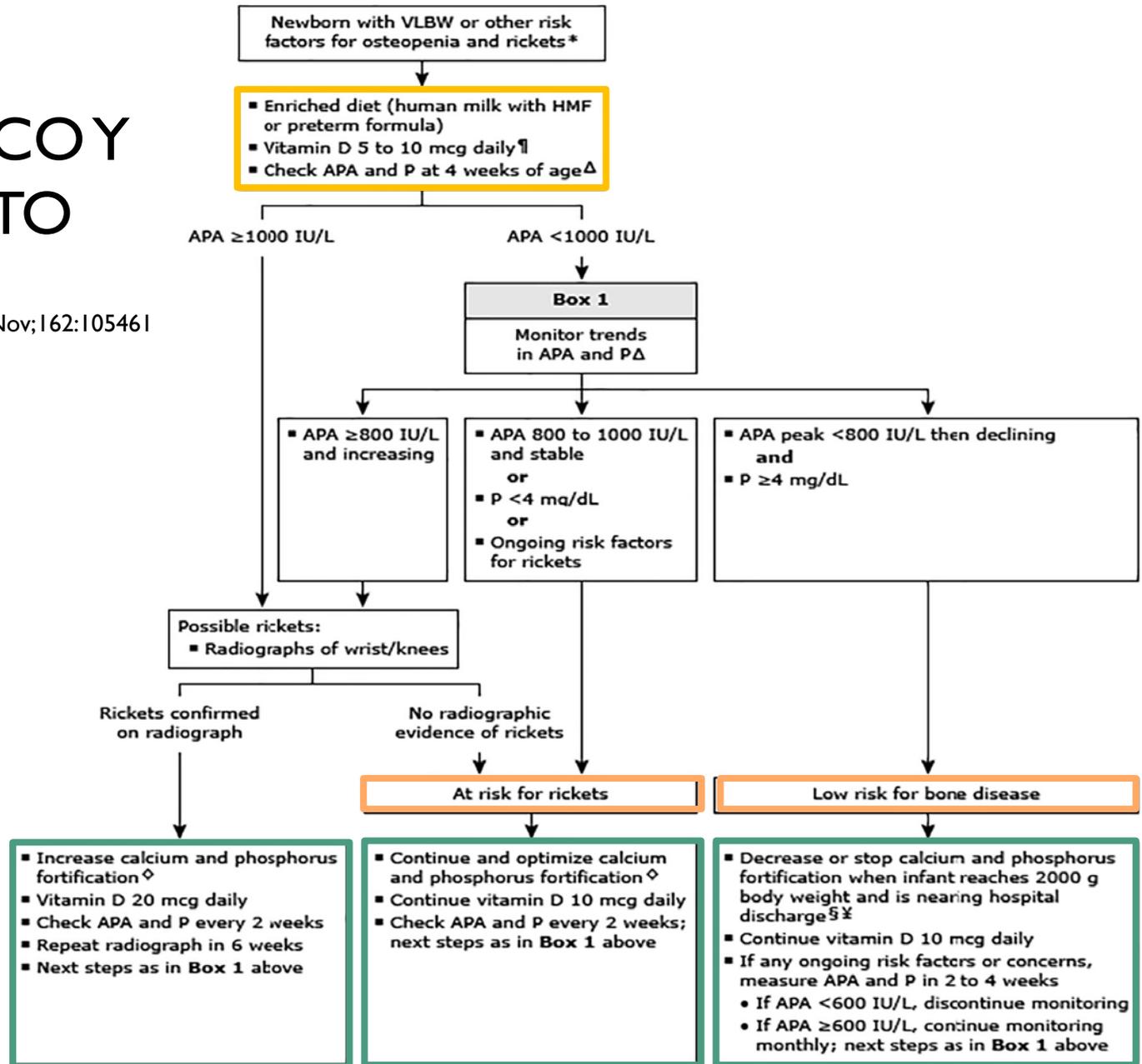
FIGURE 2 | Flow chart for the diagnosis and management of MBD of prematurity.

SCREENING DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



SCREENING DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Abrams S.A. Early Hum Dev. 2021 Nov;162:105461



TRATAMIENTO



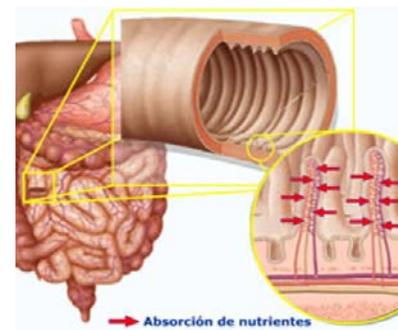
Lactancia materna

LM contiene 25 mg/dL de Ca: insuficiente para necesidades RNPT.



Fórmula Prematuros y F%

Tienen mayores [Ca] para satisfacer necesidades RNPT.



Absorción intestinal

Absorción de Ca es 50-60 % y la de P es 80-90 % de la ingesta.

Estrategia de tratamiento:

- Optimizar ingesta de Ca, P y Vit. D.
- Interrupción medicamentos que promueven la desmineralización ósea: diuréticos, metilxantinas, glucocorticoides.

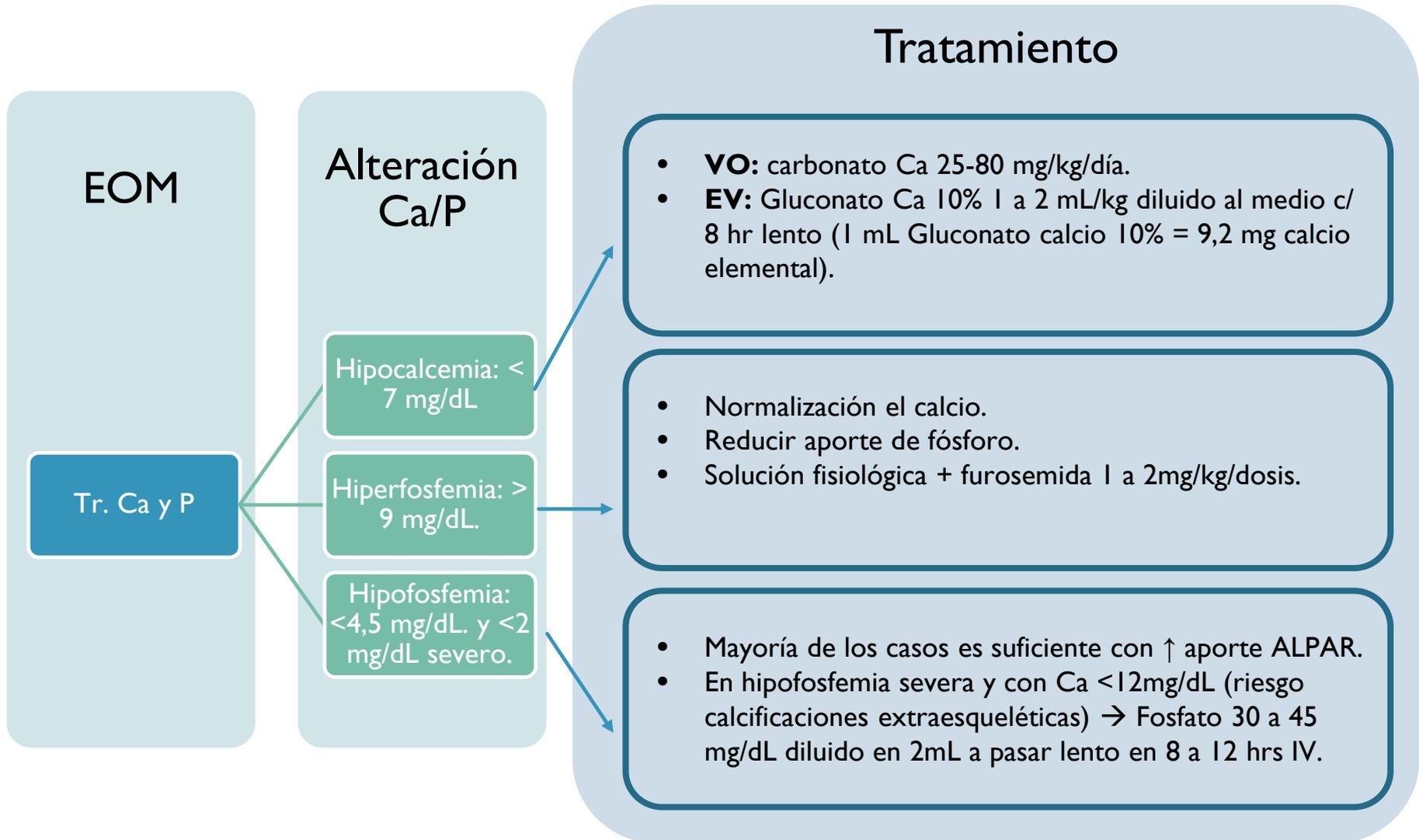
Table 2. Recommended Mineral Intake for Prevention and Treatment of Metabolic Bone Disease of Prematurity

	Calcium (mg/kg/day)	Phosphorus (mg/kg/day)	Vitamin D (IU/day)
Enteral	150–220	75–140	200–1,000 ^{a,b}
Parenteral	75–100	50–80	200–1,000 ^b
Treatment	20–80	10–50	200–1,000 ^b

^a200 IU/day is recommended for infants weighing less than 1,500 g; infants weighing more than 1500 g should receive 400 IU/day. (30)

^bThe upper limit of 1,000 IU/day comes from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines (33); there are few guidelines for required parenteral and treatment doses of vitamin D.

TRATAMIENTO: ¿CÓMO SUPLEMENTAR?



TRATAMIENTO: FORMULAS HPM

Tabla 2. Aporte de calcio, fósforo y vitamina D en distintos preparados nutricionales por cada 100 ml^{14,15}

	LM transición RNPT (6-10 días)	LM madura RNPT (30 días)	LMF ^a	Fórmula elemental	Fórmula de prematuros ^b
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.

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

^b 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

PRODUCTO	% DILUCION	GRAMOS/ 100ML	CAL	CHO	PROT	LIP	Ca	P	Zn
NAN	13%	13	67.5	7.5	1.2	3.6	41.6	20.8	0.5
PNAN	16.5%	16.5	82.1	8.7	2.4	4.27	106.9	62.2	0.91
NIDAL	14%	14	68	8	1.03	3.04	79.5	51.2	0.8
NAN S/LACT	13%	13	67	7.5	1.7	3.3	54.6	31.9	0.52
NAN AR	13%	13	72	7.6	1.7	3.9	45.9	25.5	0.65
NAN HA	13%	13	72	7.6	1.5	3.4	47.2	26.1	0.6
NEOCATE	15%	15	71	8	1.9	3.4	17.4	6.33	0.16
ALFAMINO	15%	15	75	8.5	1.9	3.7	61.5	42	0.7
ALPREM	/	100ml	80	8.4	2.9	4	146	96	1.5
LECHE MATERNA	/	100ml	70	7	1.2	3.8	28	15	1.6
NESSUCAR	/	100g	384	96	-	-	-	-	-
FORTIFICANTE Nestle / abbott	/	1g 1g	3.5 4	0.2 0.5	0.6 0.3	0 0	12 29	7.2 17	0.1 0.3
ACEITE	/	1cc	45	0	0	5	0	0	0
SIMILAC 24		100mL	83	8.4	2.4	4.4	146	81	1.2
SIMILAC 1		100g	513	53	10.6	28.2	400	216	3.8
SIMILAC NEASURE 100cc	16%	16gr	82	8.4	2.1	4.5	86.2	50.8	0.1

TRATAMIENTO

Suplementación y controles al alta:

MBPN con LME: se sugiere medición FAL 2-4 semanas post alta, y si valores $>800-1.000$ UI/L, \rightarrow suplementación mineral.

- RN con LME no alcanzan una mineralización ósea comparable hasta los 2 años de vida.

F3 al alta o LM F% están indicadas hasta las 40-52 sem de edad posconcepcional o hasta los 6 meses en presencia de una velocidad de crecimiento baja.

- Se sabe que los RN alimentados con fórmulas para prematuros tienen una mineralización ósea comparable a la de los RNT alrededor de los 6 meses de edad.

La duración de la suplementación mineral todavía se debate.

COMPLICACIONES Y PREVENCIÓN

Nutrición enteral
trófica temprana

Uso de fortificadores
de leche materna y
fórmulas para
prematuros

Evitar la suspensión
innecesaria de la
nutrición enteral

Adecuada
programación de la
nutrición parenteral

Terapia física asistida
5-15 minutos diarios

Suspensión
medicamentos con
riesgo EOM.

Consecuencias EOM

- Dolicocefalia
- Fracturas
- Retraso velocidad de crecimiento
- Osteopenia en la edad adulta

Complicaciones del TTO

- Nefrocalcinosis y disfunción tubular.

CONCLUSIONES

- El tejido óseo es un órgano importante que soporta múltiples funciones corporales.
- Los RNPT corren el riesgo de desarrollar EOM secundaria a enfermedades **crónicas, mala nutrición, disminución del movimiento y uso prolongado de diuréticos y glucocorticoides.**
- La **EOM tiene complicaciones a largo plazo** que pueden afectar la salud ósea en la edad adulta.
- Las recomendaciones para prevenir EOM incluyen la **fortificación de la nutrición, el control de la enfermedad y la suplementación temprana de minerales y vitamina D.**

BIBLIOGRAFÍA

- Mehmet Mutlu M, et al. *Am J Perinatol* 2023;40:519–524.
- Lee B., De Beritto T. *Neoreviews*. 2022 May 1;23(5):e311-e318.
- Moreira Al., et al. *Neoreviews* (2015) 16 (11): e631–e641.
- Faienza MF, et al. *Front Pediatr*. 2019 Apr 12;7:143.
- Srinivas Nallagonda, et al. *Paediatrics and Child Health*. Vol. 27, Issue 1. Jan 2017, Pages 14-17
- Rayannavara A., Calabriab A.C. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;25(1):101086.
- Abrams S.A. *Early Hum Dev*. 2021 Nov;162:105461
- S. Ukarapong et al. *Early Hum Dev*. 2017 Sep;112:29-34.
- Allgrove J, Shaw NJ (eds): *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2009, vol 16, pp 8–31
- Galvis SJ, Duarte LM, Villareal A, et al.. *Enfermedad ósea metabólica del prematuro: revisión de tema*. MÉD.UIS.2022;35(2): 131-142.
- *Guía Clínica Neonatología: Hospital Dr. Luis Tisné Brousse*, (Ed) 4º, 2020. *Enfermedad ósea metabólica del prematuro*. P 93-97.
- *Neonatología – José Luis Tapia I/ Álvaro González M.* (Ed) 4º, 2018. Editorial Mediterráneo