

# Enfermedad oseo metabólica del prematuro

Interna de Medicina Nataly Muñoz Vander Stelt  
Docente: Dr. Gerardo Flores. Unidad de  
Neonatología HBPM Fecha 09/04/2021



# Hoja de ruta

1. Fisiopatología de la formación y mineralización ósea
2. Factores hormonales y factores extrínsecos que regulan el desarrollo esquelético.
3. Pautas de detección para evaluar la salud ósea en neonatos
4. Biomarcadores y las modalidades de imagen utilizadas para diagnosticar y hacer un seguimiento de los pacientes con enfermedad metabólica ósea.

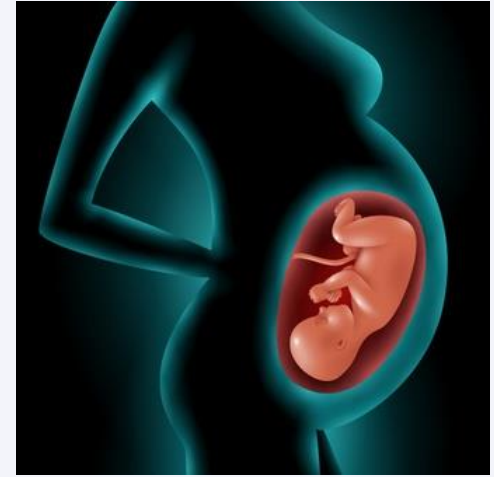
# Introducción

- La enfermedad ósea metabólica (MBD), conocida anteriormente como raquitismo u osteopenia de la prematuridad.
- Se desconoce la tasa actual de MBD en los recién nacidos con muy bajo peso al nacer (MBPN) porque no existe un consenso universal sobre su definición, sin embargo, la literatura informa estimaciones de hasta el 40%.
- Ha habido avances significativos en el conocimiento del mecanismo de la proceso de remodelación ósea, todavía hay mucho que aprender sobre muchos aspectos de la este complejo proceso
- Esta condición ha sido difícil de definir debido a su naturaleza silenciosa que clínicamente se presenta con un crecimiento extrauterino deficiente, una mayor dependencia del ventilador y fracturas.
- La EOM tiene consecuencias a largo plazo, incluida la baja estatura y la osteopenia, en la edad adulta.

# Fisiología: regulación fetal de Ca y P

Desde 15 Sem EG :

- **Ca 0.3 - 0.5 mmol/L** sobre valores maternos.
- Los niveles de calcio No son dependientes de CaSR (sensores de calcio) → Regulación del Calcio a nivel placentario
- **P 0.5 mmol/L** sobre valores maternos.
- **Mg 0.05 mmol/L** sobre valores maternos.
- Esto permite que el producto Calcio Fósforo que tiene el feto sea más elevado que en vida extrauterina.
- Esto es porque la acreción mineral ósea del esqueleto del feto es muy importante y con producto Ca x P elevado se facilita esta mineralización ósea sin generar Calcinosis.
- En vida extrauterina estos niveles generarían Calcinosis o calcificación de partes blandas.



# ¿Cómo es la regulación hormonal?

- La principal fuente de suministro de Calcio y P a nivel fetal a diferencia del R. Nacido va a ser la Placenta.
- Por la acción de PTHrP se va a favorecer el paso activo de Ca y P a nivel placentario.
- El péptido PTHrP relacionado a PTH es lejos el regulador inicial más importante en la vida fetal de Ca y P.
- ❖ PTHrP :
  - Mineralización ósea (Ca y P)
  - Los niveles de esta Hormona son 15 veces más altos que la Parathormona (PTH).
  - Esta hormona se expresa en placenta, riñón y paratiroides
  - Estimula activamente el transporte activo de Ca en placenta
  - Tiene efecto inhibitorio en maduración endocondral
  - La PTH en la vida fetal está relativamente inhibida debido a la hipercalcemia que manejan los fetos pero también interviene en el manejo de la mineralización ósea .

# Regulación fetal de Ca y P

- Calcitriol
- La 25(OH)D cruza placenta
- El Calcitriol que es la vitamina D activa NO la atraviesa
- Niveles fetales de calcio son 50 % más bajos que los niveles maternos
- Esto se debe a que la hipercalcemia fetal inhibe la PTH o parathormona fetal y eso inhibe la producción de la propia vitamina D activa que es el Calcitriol.

## - ↑ Ca y ↓ PTH

- Fuente principal de Calcitriol a nivel fetal es el riñón fetal, no la madre ni la placenta
- La vitamina D y sus receptores NO interviene en homeostasis mineral ni desarrollo esquelético en vida intrauterina.
- El Calcitriol per se no es un actor fundamental en la mineralización del esqueleto del feto en la vida intrauterina.

Así como tampoco son relevantes en la vida Intrauterina :

- FGF23 : factor de crecimiento fibroblástico que es una conocida fosfotonina .
- Calcitonina

# Regulación fetal de Ca y P

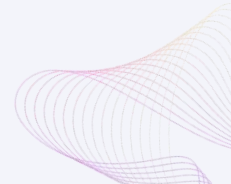
- En condiciones normales el calcio iónico es de 1.5 mmol/lit y eso se debe al efecto combinado de PTHrP relacionado a PTH y a los niveles relativamente suprimidos de la **PTH fetal por la Hipercalcemia fisiológica fetal.**
- En la medida que comienzan a bajar los niveles de Calcio fetal (1.25 mmol/l → es capaz de activarse en forma compensatoria la PTH fetal .
- Si hay pérdida de PTH fetal el péptido relacionado a PTH no es capaz de compensar con sobreactividad por tanto lo más probable es que no esté regulado por el sensor de calcio.
- Podemos tener una Hipocalcemia fetal extrema por pérdida de paratiroides o de PTH o de PTHrP o de receptor de PTH.

# Desarrollo y mineralización del esqueleto fetal



- Entre **las 8-12 sem EG** se comienza a producir la **osificación primaria** en esqueleto apendicular
- Modesto aumento de **mineralización hasta 3° trimestre** y ahí aumenta la acreción mineralización ósea
- En el tercer trimestre de gestación se produce actividad de mineralización importantísima :

## **Acreción del 80% de minerales en tercer trimestre de gestación.**

- 30 g de Ca (Pasa desde 60 mg/día a las 25 semanas de EG a 300 mg/día entre sem 35-38 de EG)
  - 20 g de P
  - 0.8 g de Mg
- 



# Fuente fetal de calcio

## • Es la Placenta.

• A diferencia de la fuente neonatal que es el intestino.

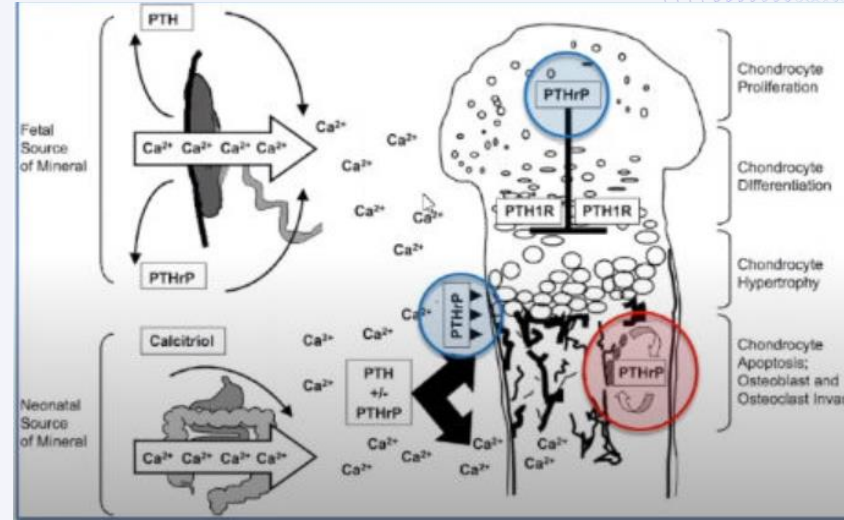
• La placenta permite el paso del Calcio y el Calcio se regula a través del Péptido relacionado a PTH a distintos niveles :

• Condrocitos : se puede inhibir la proliferación y maduración de los condrocitos en el tiempo a través de esta hormona (PTHrP). (color azul arriba).

• Las células pericondrales pueden regula la maduración de los condrocitos hipertróficos (color azul abajo)

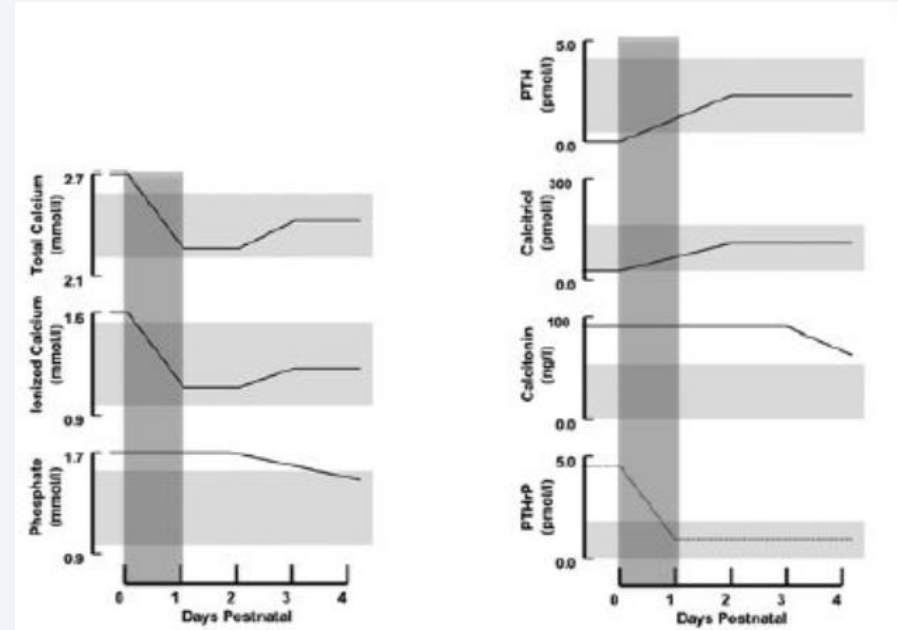
• El péptido PTHrP a través de los osteoblastos puede inducir mineralización ósea (color rojo).

• Por tanto la mineralización del esqueleto fetal es conducida fundamentalmente a través de este péptido relacionado a PHT, por la PTH misma pero no por los niveles de la Vitamina D.



# Regulación de Ca y P al nacimiento.

- Al nacer , cuando se corta cordón Caen los niveles de Calcio total
- Caen los niveles de Calcio iónico
- Esta hipocalcemia va a provocar aumento de la PTH que se activa para tratar de compensar los niveles de Calcio.
- Al aumentar los niveles de PTH se activa la síntesis de Calcitriol.
- Los niveles de PRhP bajan durante los primeros días de vida.
- La regulación neonatal extrauterina de Ca y P es a través del Intestino, ya no por la Placenta.



# Regulación Neonatal de calcio y fosforo.

## Órganos efectores

- Intestino :
  - La Absorción del intestino es pasiva no saturable durante las 2-3 primeras semanas de vida.
  - Luego va madurando, se hace activa, con un transporte más saturable mediado por calcitriol (vit D).
  - Otros efectores importantes en la edad neonatal del Metabolismo de Calcio y Fósforo son :
- Riñón
- Hueso

## Hormonas fundamentales en esta regulación en vida postnatal son :

### PTH :

- Cobra importancia después de 48 hrs de vida en la normalización de Hipocalcemia inicial post clampéo de cordón.

### Calcitriol:

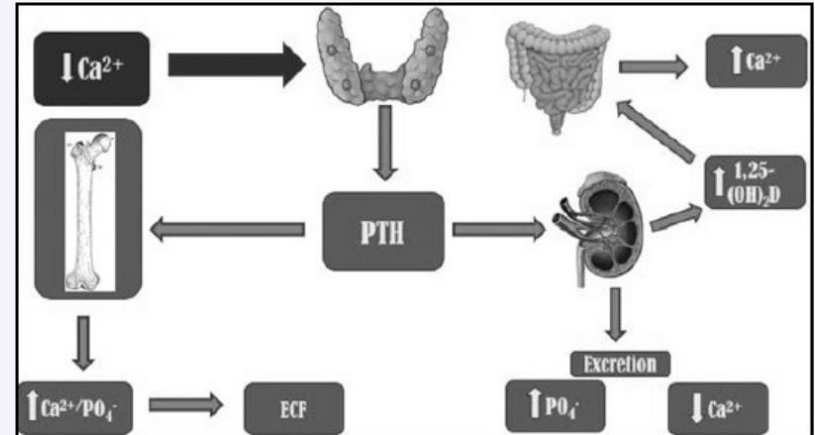
- Regulación Ca y P
- Aumenta en las 2 - 3 sem post natal y coincide con la maduración intestinal y con mayor efecto de Calcitriol (vitamina D activa) lo cual permite en este intestino más maduro mayor reabsorción de Calcio y Fósforo a nivel intestinal.
- FGF23
- Fosfatina fosfatúrica que actúa a nivel renal.
- Regulación P (fosfaturia)

# Regulación neonatal de ca y fosforo

- Nace R. Nacido → Baja Calcio → Se estimula PTH

PTH estimula la reabsorción ósea para liberar Calcio - Fósforo a la Circulación (ECF)

La PTH también actúa sobre riñón para aumentar la 1.25 hidroxí vitamina D que va a aumentar la reabsorción intestinal de Calcio aumentando Calcio y simultáneamente actúa sobre riñón aumentando la excreción de Fósforo y disminuyendo la excreción renal de Calcio.

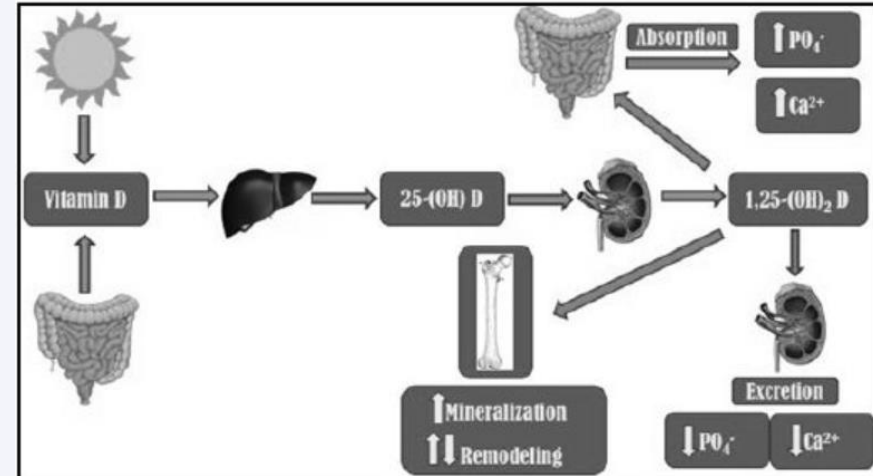


# Vitamina D en etapa post natal

Cobra vital importancia en regulación del metabolismo Calcio - Fósforo.

Luego de primera hidroxilación a nivel hepático y de segunda hidroxilación a Nivel renal vamos a tener esta hormona activa que va a regular :

- Aumento de absorción de Ca y P a nivel intestinal
- Disminuir la excreción de Calcio y Fósforo a nivel renal
- Favorecer el remodelamiento óseo y la mineralización.



# Desarrollo y mineralización del esqueleto Neonatal

- Feto tardío acreta :
  - Calcio: 300 mg/día que equivale 150 mg/Kg/día
  - RN normal cae a 30 - 40 mg/Kg/día
  - 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 Resorción ósea .
- Esto hace a los Prematuros una población de riesgo para desmineralización ósea porque hay :
  - Pérdida de suministro placentario tan importante del tercer trimestres.
  - Bajo aporte de minerales vía enteral por la morbilidad propia del prematuro
  - Intestino inmaduro que recién a la tercera semana comienza a ser más efectiva la absorción mediada y modulada por la vitamina D.
  - Alta demanda de acreción mineral ósea de hueso en plena formación.

# Definición EOM

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.

## Caracterizado por:

Inadecuada disponibilidad de Ca y Fósforo, tanto en etapa pre y postnatal.

- Usualmente asintomática identificada por screening bioquímico.
- Hipofosfatemia.
- Hiperfosfatemia
- Signos radiológicos tardíos →
- Predisposición a fracturas

# Epidemiología

- Es difícil estimar la incidencia de EOM
- Incidencia de raquitismo radiológico en Pt < 1000g
- 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)
- Peak de presentación se produce a las 4-8 sem de edad postnatal debido a :
  - Comorbilidades del prematuro.
  - Falta de acreción de mineralización ósea
  - Intestino inmaduro que no alcanza a compensar a este hueso ávido de Ca y fosfato.

## Signos clínicos:

- 5 - 11 sem de edad postnatal
- Aumento del trabajo respiratorio
- Aumento del tamaño de fontanelas
- Ensanchamiento frontal
- Raquitismo y fracturas
- Falla de medro (crecimiento)





# Factores de riesgo para EOM del PT

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.

Insuficiencia placentaria (placenta mala calidad, RCIU).

Nutrición parenteral prolongada > 4 semanas es muy importante como factor.

DPB + diuréticos

NEC



Antenatal	Postnatal
Placental insufficiency	Prolonged TPN > 4 weeks
Preeclampsia	Bronchopulmonary dysplasia
Chorioamnionitis	Necrotizing enterocolitis
Neuromuscular disorders, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia	Liver disease
Genetic polymorphisms (vitamin D receptor, estrogen, collagen alpha I)	Renal disease
Male gender	Medications (loop diuretics, methylxanthines, glucocorticoids)

# Diagnostico de EOM

La tormenta perfecta:

- Factores de riesgo
- Inmadurez intestinal
- Inmadurez del esqueleto
- Alta demanda del esqueleto por acretar Ca y P.
- No hay métodos diagnósticos específicos
- Clínica y radiología es tardía → Screening debe concentrarse 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 bioquímicos

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

- FA → Son Marcador de recambio óseo
  - Aumentan en forma fisiológica a partir de 3<sup>a</sup> sem, peak 6-12 sem de edad post natal .
  - **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 ==> Sensibilidad 70% y Especificidad 100%: desmineralización ósea medida por Densitometría ósea.**
  - FA no son un indicador útil de enfermedad si se consideran en forma aislada.

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

# Marcadores hormonales

- PTH > 100 pg/mL sugiere EOM en RNMBP
  - 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 sea PTH orienta pero necesitamos otros elementos para hacer la evaluación.
  - TRP: reabsorción tubular renal de fósforo-
    - Hay fórmula que da cuenta de cuanto de lo que se filtra se reabsorbe.
    - $[1 - (\text{Pu}/\text{CreatU} \times \text{Creat pl}/\text{P pl})] \times 100 \rightarrow \text{VN } 78-91\%$ .
    - Valores > 95% (riñón reabsorbiendo mayor cantidad de fósforo ) ==> Falta de suplementación
  - $\downarrow$  TRP con  $\uparrow$  PTH ==> Deficiencia de Calcio
  - $\uparrow$  TRP con Normal o  $\downarrow$  PTH ==> deficiencia de Fósforo
    - Esto es importante para suplementación de los pacientes.
  - CaU/CreatU
    - (p95) = 1.3 mg/mg
    - Valor normal = 0.8 que se mantiene hasta los 8 meses de vida.
- 

# Marcadores bioquímicos

- Deben ser considerados en conjunto, no en forma aislada.
- A mayor cantidad de elementos alterados ==> mayores argumentos para establecer diagnóstico.



# Marcadores radiológicos

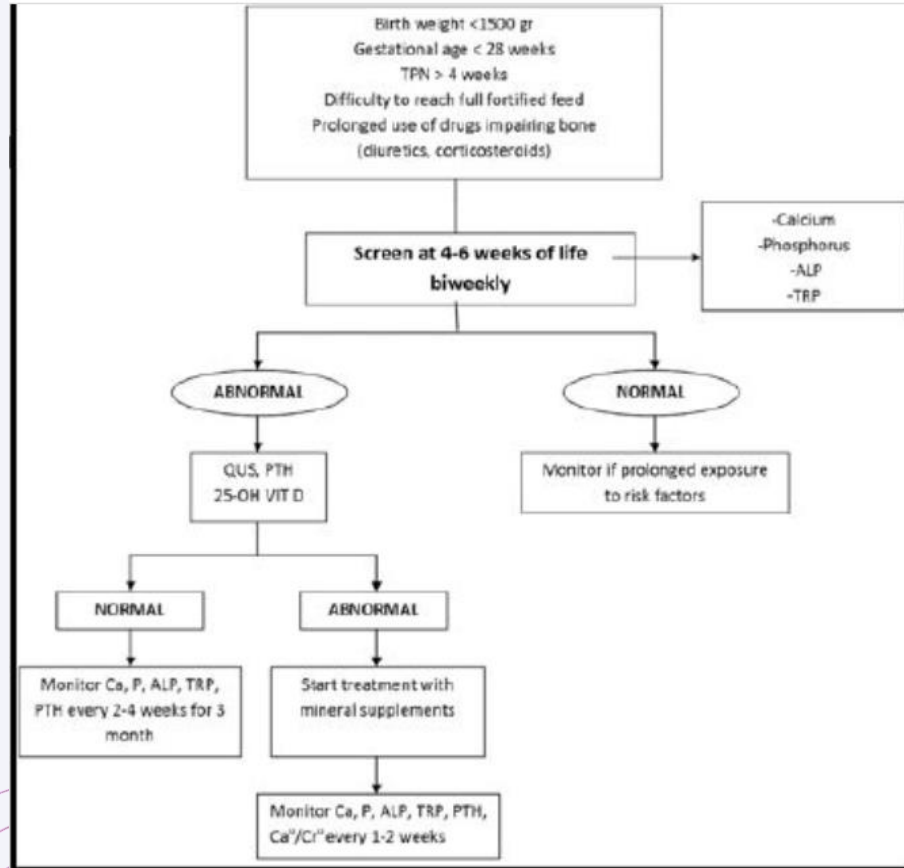
- RX : signos son tardíos
- RX sugerida si FA > 1.000 UI/L y P < 4 mg/dL
- Reportes antiguos : - - -  
Incidencia de fracturas 17 - 34% → Huesos largos y costillas.
- Fracturas costales radiológicas en RNMBP (<1.000g) 7%
- Control c/5-6 sem hasta mejoría de mineralización
- En huesos largos hay adelgazamiento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



# Marcadores de densidad mineral ósea

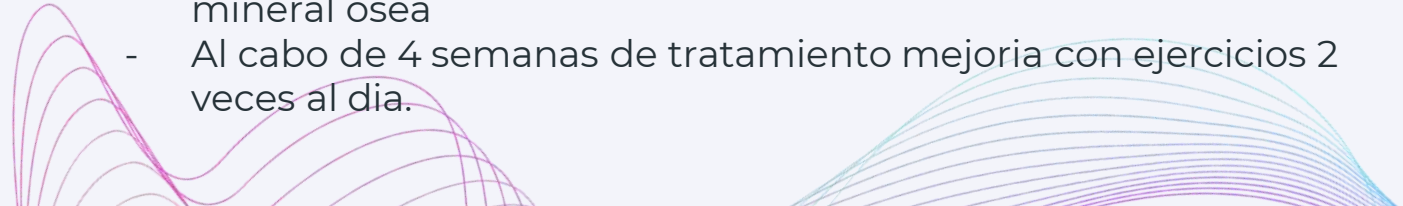
- DMO → Gold standard
  - Poco practicable en prematuros de MBPN.
  - Lumbar, antebrazo, calcáneo
  - Limitada por logística y datos normativos en RNPt
  - N en PT < 31 sem EG y PN < 1.500gr
  - DMO > 0.068 g/cm<sup>2</sup>
  - FA > 900 UI/L + P < 5.6 mg/DI
  - ↓ DMO E 70% y S 100%
- Ultrasonografía (QUS)
  - Se hace más bien con fines de investigación.
  - Tibia

# Algoritmo





# Prevención

- Lo más importante → **Establecer bien los Factores de riesgo**
  - Nutricional: ingesta de Ca, P y Vitamina D (Vit D importante en vida extrauterina)
    - Adecuado aporte en NPT
    - Ca: 1.3 - 3.0 mmol/Kg/día
    - P: 1.0 - 2.3 mmol/Kg/día
    - Permite 60-70% de mineralización intrauterina.
  - Realimentar vía enteral apenas sea posible.
  - Limitar uso crónico de glucocorticoides y Metilxantinas.
  - Manejo adecuado de colestasia.
  - Monitoreo bioquímico bisemanal o semanal .
  - Actividad física controlada.
  - Protocolo Moyer-Milner.
    - Rango de movilidad pasiva + compresión articular.
    - 5-15 minutos / día , 5 días/sem por 4-8 sem mejoran densidad mineral ósea
    - Al cabo de 4 semanas de tratamiento mejora con ejercicios 2 veces al día.
- 

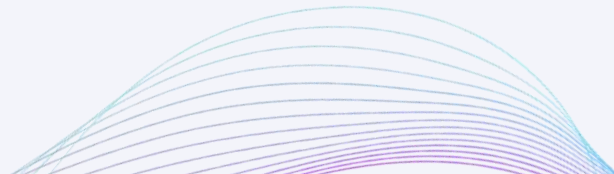
# Manejo Nutricional

- Hay distintas recomendaciones
- En tabla las de AAP con Alpar total en primera semana y luego cuando va aumentando la alimentación enteral y luego full enteral.
- LM madura aporta bajos niveles de Ca y P → se requieren Fortificación o Fórmulas para prematuros.

	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

# Manejo nutricional

- Empleo de fortificantes de LM :
  - Al menos hasta EG 36 sem o P 2.000gr
- **Suplementación de Fosfato :**
  - Si P < 4 mg/dL.
  - Si P < 5.5 mg/dL y FA aumentada.
  - Preferir fosfato de potasio (tolerancia gástrica) para suplementar ( son las mismas ampollas para Uso EV)
- **Suplementación de Calcio**
  - Cuando hay ↑ PTH (hiperparatiroidismo secundario) asociado a baja tasa de reabsorción de fósforo (TRP)
  - Relación Ca/P= 1,7:1 vía enteral.
- Vitamina D y análogos
  - Controversia : Colecalciferol 400 - 800 - 1000 UI/día
  - Se debe mantener niveles de Calcifediol > 20 ng/mL.
- Análogos o Metabolitos activos de Vit D:
  - Alfacalcidiol y Calcitriol en ERC, enfermedad hepática, defectos genéticos del metabolismo de vitamina D, pacientes con fracturas.
- **Calcitriol 0.05-0.2 mcg/Kg/día :**
  - ↓ HTP, ↓ fosfaturia, ↑ abs Ca y P



# Hipovitaminosis D

- Factores de Riesgo:

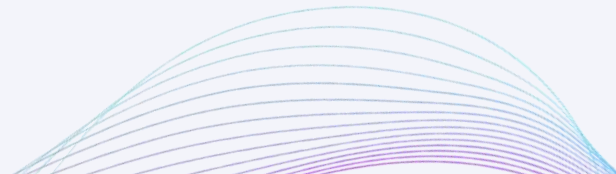
- PT < 28 sem
- Deficiencia materna
- PEG
- NPT prolongada (NEC)
- Incidencia de raquitismo es mayor en PT < 32 sem (OD 182) vs PT 32-36sem (OD 10.8)

- Manejo :

- Valores máximos hasta 1.000.
- Sociedad endocrinología pediátrica en prematuros : 800 UI
- En < 32 sem EG suplementación sem con 200 UI/día insuficiente
- En < 28 sem EG 800 UI/día es mejor que 400 UI/día
- En < 1000 gr, suplementación con 1000 UI/día es efectiva

# EOMP Tratamiento

- Medir exámenes incluyendo PTH y vit D
- Si hay PTH elevada lo más probable es que haya déficit de Calcio y Vit D
- 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:
  - Tendremos un TRP alto : se está reabsorbiendo P porque falta Fosfato.
  - Considerar suplementación con P extra.
- Medir Marcadores humorales u Hormonales cada 1 - 2 semanas



# Seguimiento post alta

- Seguimiento bioquímico depende de la severidad de la enfermedad :
  - 2 a 4 sem post alta: control bioquímico
  - En RNMBP si FA > 800-1000 UI/L, dar de alta con suplementación de minerales (Ca y P) .
  - Monitorizar con marcadores bioquímicos
- Alimentación post alta individualizada según crecimiento :
  - Mantenión de fórmula PT o fortificante de LM → 40 - 52 sem post-concepcional (Incluso hasta los 6 meses)



# Conclusión

- Falta de Consensos en diagnóstico, tratamiento y seguimiento
- 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

# Bibliografía

- Clase “Enfermedad Óseo-Metabólica del Prematuro” Diplomado Seguimiento del Prematuro SOCHIPE 2020
- Guías Clínicas de Neonatología : Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse, Cuarta edición, Santiago, Chile, 2020. Enfermedad óseo metabólica del prematuro

