



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN
PROYECTO HUMANISTA CRISTIANO



Enfermedad Óseo Metabólica del Prematuro

CONSTANZA HERRERA TORRES
RESIDENTE PEDIATRÍA II AÑO
ROTACIÓN NEONATOLOGÍA
VIERNES 27 DE NOVIEMBRE 2020

Introducción

- ▶ Se define como

“Una mineralización ósea inadecuada que ocurre más comúnmente en el RNPT < 32 semanas”

- ▶ Incidencia variable según el grado de prematuridad, severidad de patología concomitante y manejo nutricional
- ▶ Hasta 30% en < 1500 gr y hasta 50% en < 1000 gr

Etiología

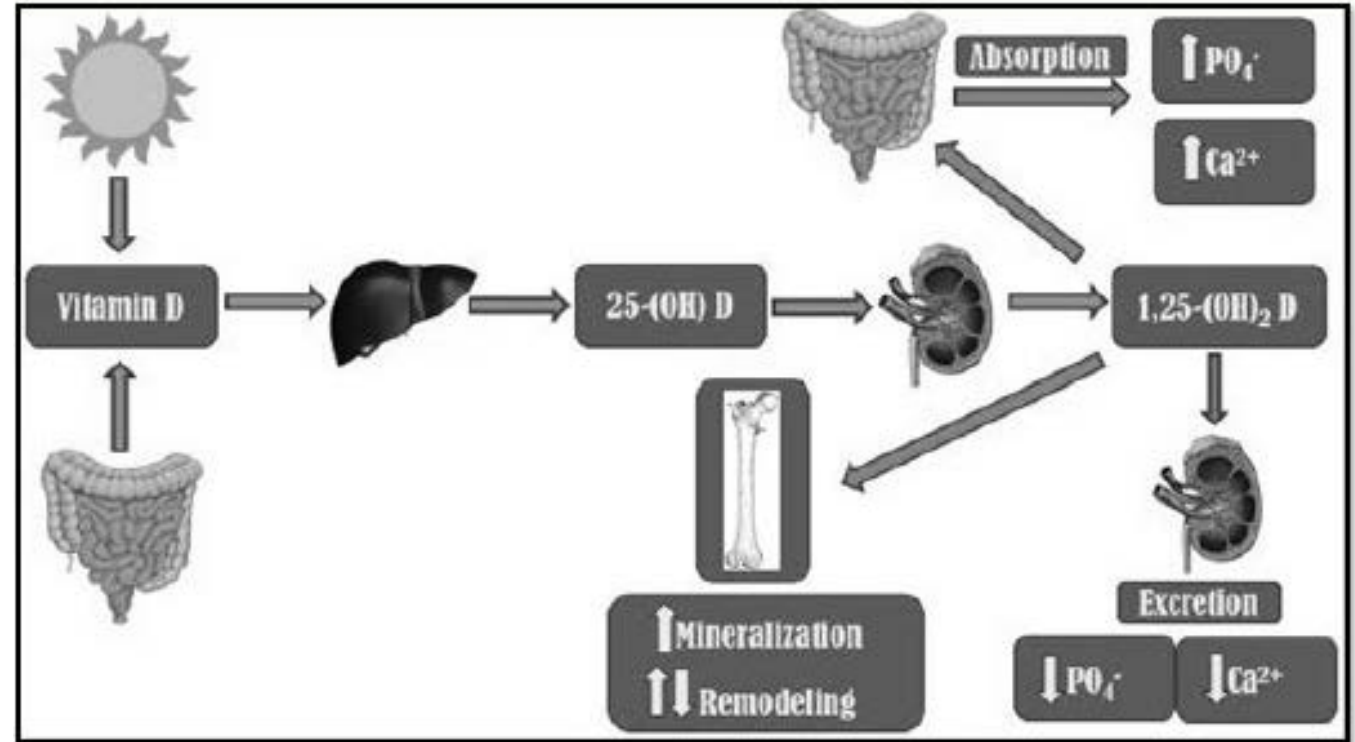
Multifactorial

En el RN < 32 sem la deficiencia de depósitos de Ca y P es la principal causa

Demandas para el crecimiento rápido en 3T se obtienen del suministro intrauterino

Ca 120-150 mg/kg/día y P 60-120 mg/kg/día

- ▶ Escasez de aporte y absorción tras el nacimiento da lugar a deficiencia de mineralización en los procesos de neoformación y remodelación ósea



Regulación Hormonal Fetal

- ▶ Principal fuente de Ca y P es la placenta
- ▶ Péptido relacionado a PTH (PTHrp) favorece el paso activo de Ca y P a nivel placentario
- ▶ Influye en la mineralización ósea
- ▶ Se expresa en placenta, riñón y paratiroides
- ▶ Estimula activamente transporte activo de Ca en la placenta

Regulación hormonal fetal

- ▶ PTH relativamente inhibida por hipercalcemia de los fetos
- ▶ 25 OH Vit D → cruza placenta, vit D activa NO
- ▶ Niveles fetales de calcio son 50% más bajo que los maternos
- ▶ Hipercalcemia fetal inhibe PTH, a su vez inhibiendo la producción de la VIT D activa que es el calcitriol
- ▶ Fuente principal de calcitriol a nivel fetal es el riñón fetal
- ▶ Calcitriol no es actor fundamental en mineralización ósea durante la vida intrauterina

Fisiología : regulación del Calcio y Fósforo

- ▶ Depósito fetal se retrasa en el prematuro con insuficiente aporte mineral
- ▶ Uso de leche materna para RNMBPN generó problemas
- ▶ Bajo aporte de P y Ca para requerimientos del prematuro determinan la movilización del Ca y P del hueso con aumento del Ca
- ▶ Según situación renal se producirá o no hipercalciuria

Desarrollo y mineralización del esqueleto fetal

- ▶ Entre las 8-12 sem comienza osificación primaria en esqueleto apendicular
- ▶ En el 3T aumenta mineralización ósea
- ▶ Aumento del consumo de minerales sobre 80% v/s vida intra uterina inicial



Déficit de Ca y P: causas

1. Bajo aporte de Ca y P, malabsorción y/o biodisponibilidad en dietas con bajo contenido de minerales
2. LM no suplementada
3. Restricción de volumen que puede conducir a ingesta baja de minerales
4. Nutrición parenteral prolongada : déficit de Ca, P y Cu
5. Pérdida renal de Ca por uso prolongado de furosemida
6. Uso prolongado de corticoides

Deficiencia de Vitamina D



Aporte insuficiente : madres que no reciben suplementos adecuados de vit D



LM → Vit D 25-50 UI/L, insuficiente



Malabsorción de Vit D



ERC

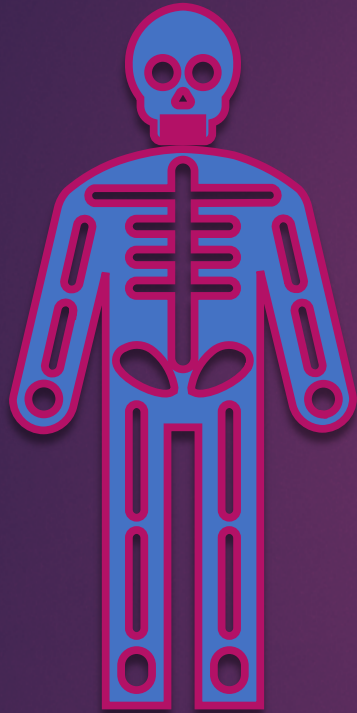


Uso prolongado de fenobarbital y fenitoína

Factores de riesgo para EOM



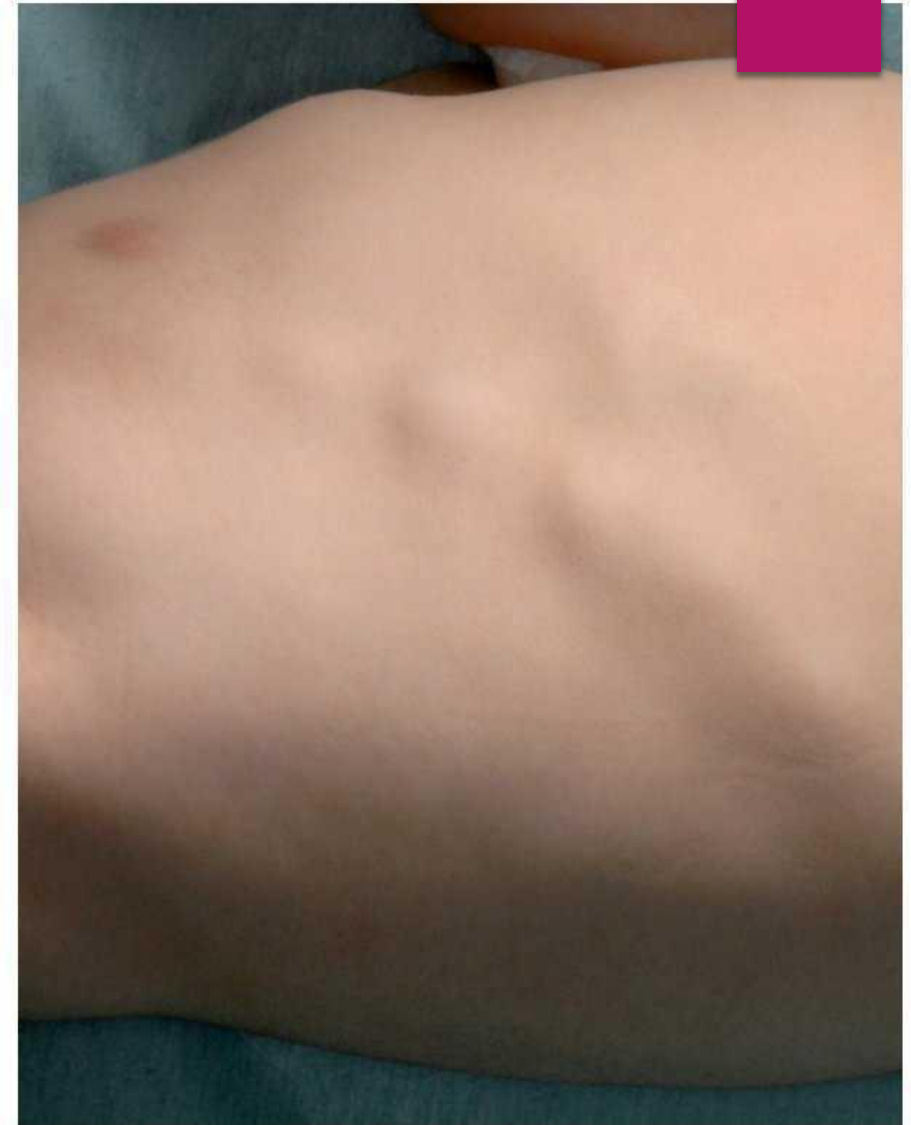
Antenatal	Postnatal
Placental insufficiency	Prolonged TPN > 4 weeks
Preeclampsia	Bronchopulmonary dysplasia
Chorioamnionitis	Necrotizing enterocolitis
Neuromuscular disorders, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia	Liver disease
Genetic polymorphisms (vitamin D receptor, estrogen,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



Diagnóstico de Enfermedad Óseo Metabólica del prematuro

Cuadro Clínico

- ▶ Inicialmente no existen evidencias físicas ni radiológicas
- ▶ El diagnóstico debe plantearse frente a la sospecha clínica o de laboratorio en pacientes con factores de riesgo
- ▶ El examen físico no es útil en el diagnóstico a menos que se trate de una enfermedad en estado avanzado
- ▶ Signos de raquitismo → displasia epifisiaria, deformidades óseas, fx huesos largos y rosario costal



Inmigración y nueva patología: Raquitismo, La salud en equipo. Vol. 29. Núm. 1.es . Páginas 86-89 (Febrero 2010)

Laboratorio: Fosfatasa alcalinas

Se realizan de rutina en RN
< 1500 gr PN o < 32 sem

Indicador de actividad
osteoclástica

Indicador precoz de
osteopenia junto al fósforo

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

Laboratorio: Fósforo Sérico



Disminuye en la osteopenia
antes que se eleven las FA



Descenso $< 3,4 - 4$ mg/dL
junto aumento de FA :
indicador de osteopenia



Fosfaturia baja

Laboratorio: Niveles de Vitamina D

Se recomienda de rutina ante sospecha

Valores sobre 20 ng/ml se consideran aceptables

Solicitar en osteopenia severa con aportes de Ca y P adecuados

Laboratorio: Calcemia

No es útil para el diagnóstico

Se mantiene normal a expensas de la pérdida de calcio óseo

Fundamentado por actividad osteoclástica y aumento de PTH

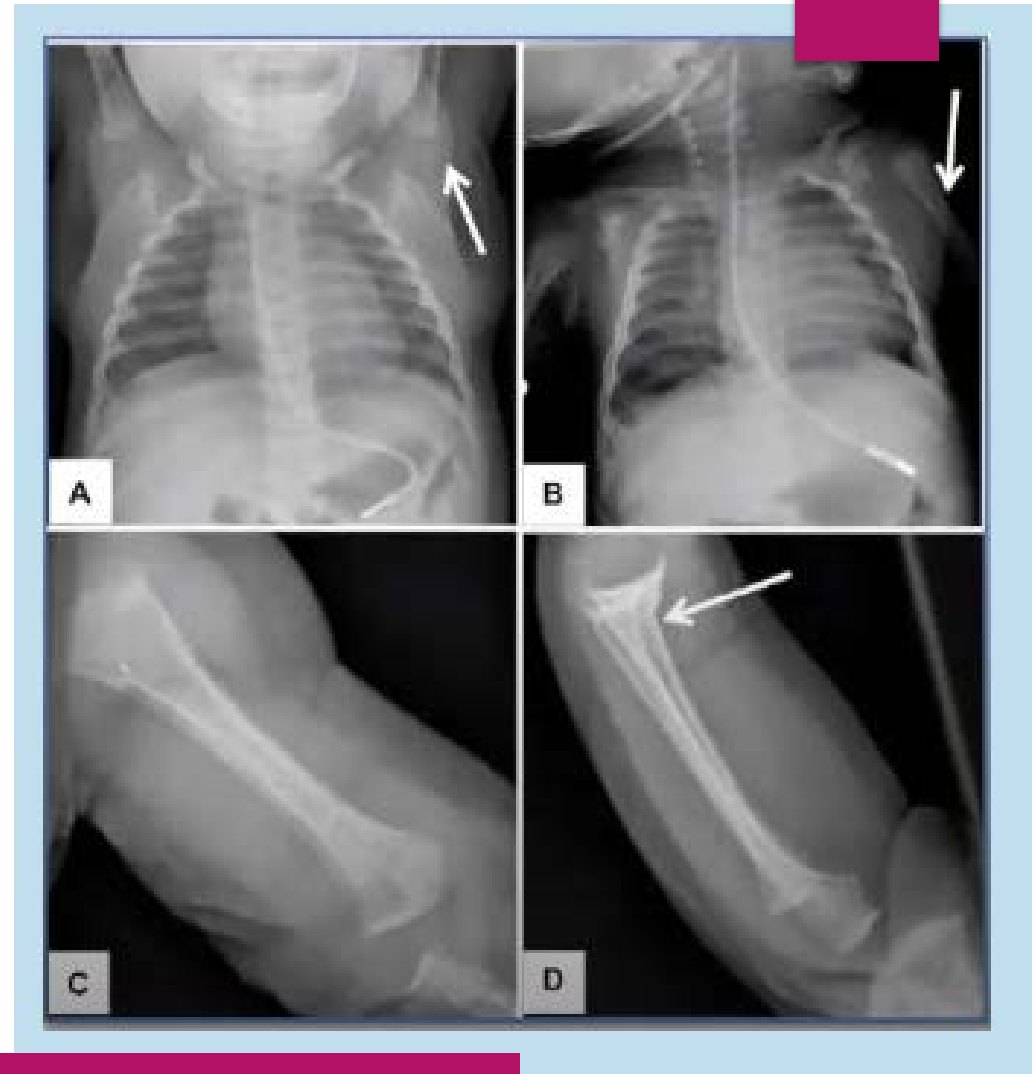
Marcadores Bioquímicos

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. ● Lower levels correlate with MBD ● More likely to require Phos supplementation if < 4 mg/dL ● 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. ● High TRP suggests low urinary Phos wasting (low PTH or low Phos intake) ● Low TRP suggests urinary Phos loss (often from high PTH) ● < 20 ng/ml is Vitamin D deficiency ● BMC decreased by at least 20% in order for changes to be seen
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

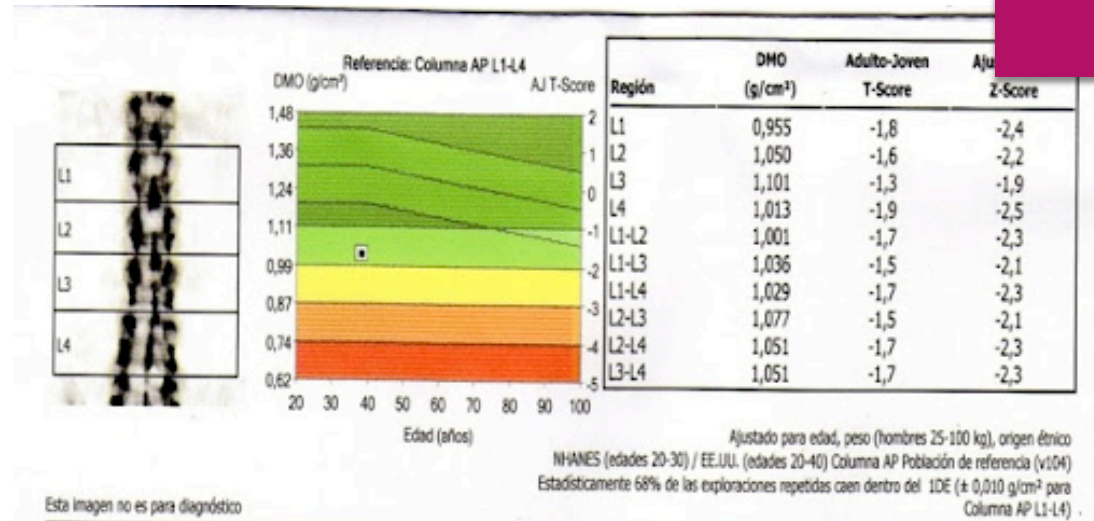
- ▶ Osteopenia cuando existe 30-40% de pérdida de masa ósea
- ▶ Reacción subperióstica
- ▶ Alteración metafisiaria y fracturas
- ▶ Fx lineales de costillas o hipermineralización
- ▶ **Etapas avanzadas** → raquitismo en rodillas y muñecas



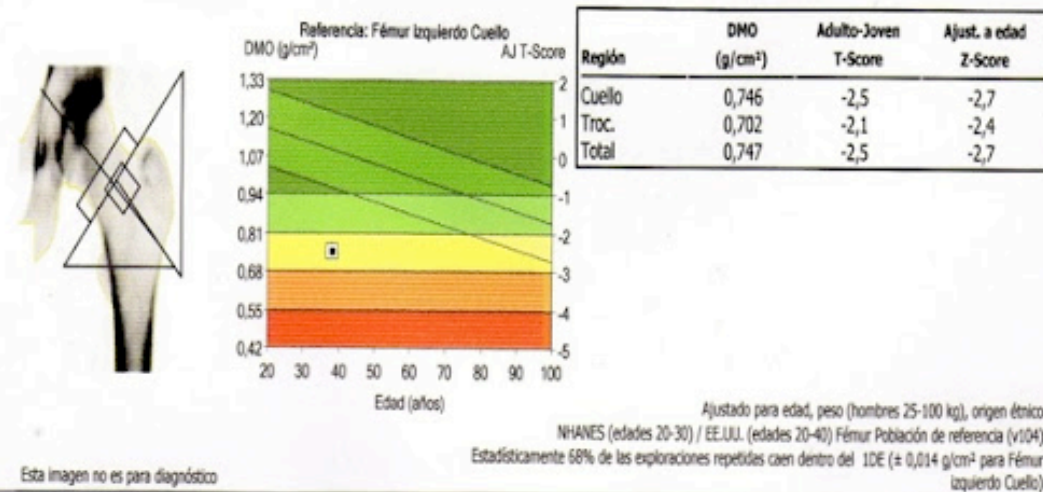
Control radiografía de Carpo a los 6 meses en RN con EOM

Gold Standard : DEXA

- ▶ Poco practicable en RNPTMBPN
- ▶ Lumbar, antebrazo, calcáneo
- ▶ Mide densidad mineral ósea



Esta imagen no es para diagnóstico



Esta imagen no es para diagnóstico

Otras complicaciones : nefrocalcinosis

Depósito de sales de calcio en el riñón

Evaluable ecográficamente

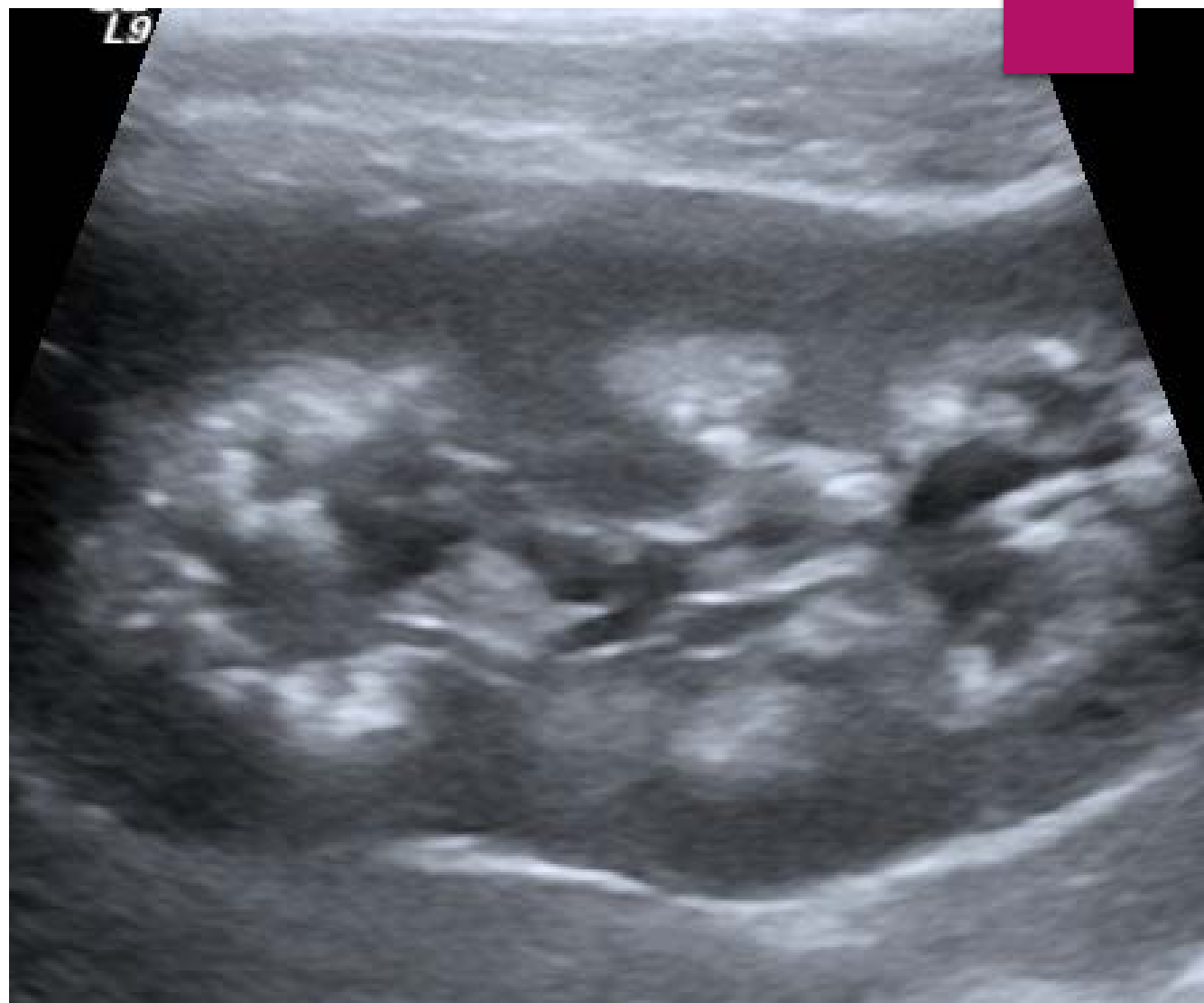
20% RNPT < 32 sem o < 1500 gr

Por desbalance entre factores inhibidores y promotores de la calcificación

Se asocia a disfunción tubular

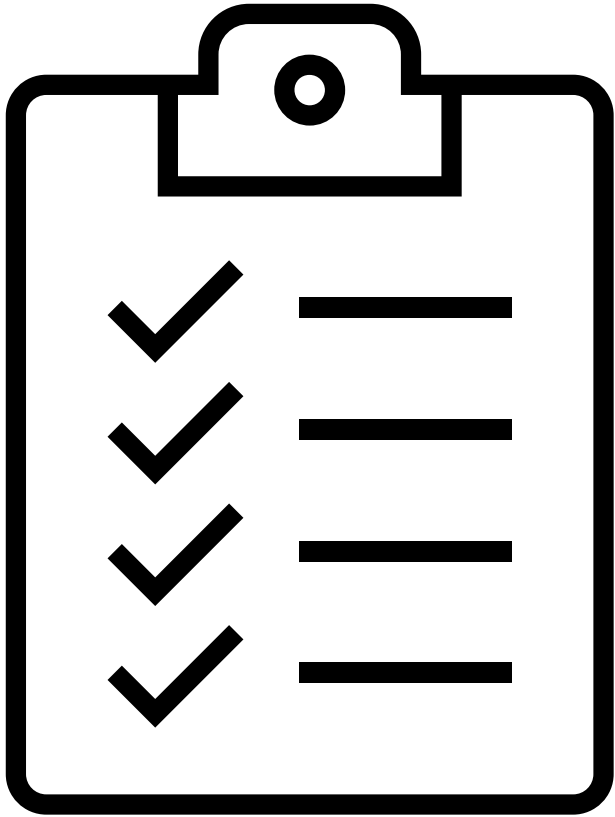
Nefrocalcinosis

- ▶ Fenómeno transitorio en la mayoría de los casos
- ▶ 15% RNPT con nefrocalcinosis persiste hasta los 30 meses
- ▶ Incidencia es mayor a menor edad gestacional, mayor acidosis e hipofosfemia en las primeras semanas



Nefrocalcinosis

- ▶ Se ha asociado a uso de vancomicina y aminoglicósidos
- ▶ Xantinas, furosemida y corticoides aumentan la calciuresis y se han asociado a mayor riesgo de nefrocalcinosis
- ▶ Hay resultados contradictorios respecto de si la nefrocalcinosis en el RNPT puede asociarse a secuelas en la función renal en etapas posteriores



Manejo

Manejo



Lo más importante es la prevención



Se debe asegurar un aporte de calcio de 150-200 mg/kg/día y Fósforo de 75-100 mg/kg/día



Hasta al menos las 40 sem EGC o hasta normalizar FA y P si tiene EOM demostrada

Manejo

- ▶ Iniciar precozmente alimentación enteral, principalmente en RNMBP
- ▶ LM fortificada desde 14 ddv o si VE > 60 cc/kg/día
- ▶ Se recomienda iniciar fortificación al 2%, según tolerancia, 4%, hasta 6%



Vitamina D

- ▶ Suplementar desde los 7 ddiv
- ▶ Vit D: 400 UI hasta el año de edad corregida
- ▶ Hasta 800 UI en menores de 1000 gr hasta las 40 sem EGC
- ▶ Luego 400 UI hasta el año de vida
- ▶ Algunas publicaciones recomiendan mantener dosis de 800 UI en pacientes usuarios de fármacos inductores del citocromo P450 , ej. Fenobarbital/fenitoína



Recomendaciones Vitamina D

Table 2. Recent Pediatric Recommendations of Vitamin D Intake

Age	Maintenance Vitamin D Doses						
	AAP and PES	IOM		Endocrine Society for Patients at Risk for Vitamin D Deficiency ^b		EFSA and ESPGHAN ^d	
	Daily Requirement, IU ^a	Recommended Dietary Allowance, IU	Upper Level Intake, IU	Daily Requirement, IU	Upper Level Intake, IU	Recommended Daily Supplementation, IU	Upper Level Intake, IU
0–6 mo	400	^c	1000	400–1000	2000	400	1000
6–12 mo	400	^c	1500	400–1000	2000	400	1000
1–3 y	400	600	2500	600–1000	4000	None	2000
4–8 y	400	600	3000	600–1000	4000	None	2000
9–10 y	400	600	4000	600–1000	4000	None	2000
11–18 y	400	600	4000	600–1000	4000	None	4000

Treatment of vitamin D deficiency or insufficiency		
Age	PES	Endocrine Society ^b
0–1 mo	1000 IU/d for 2–4 wk	2000 IU/d or 50 000 IU/wk for 6 wk
1–12 mo	1000–5000 IU/d for 2–4 wk	
>12 mo	>5000 IU/d for 2–4 wk	

Abbreviations: AAP, American Academy of Pediatrics; PES, Pediatric Endocrine Society; IOM, Institute of Medicine; EFSA, European Food Safety Authority; ESPGHAN, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

^a PES recommendations for premature infants, dark-skinned infants and children, and for those residing at higher latitudes (above 40°): 800 IU/d.

^b Obesity, Malabsorption, use of medications such as anticonvulsants or ketoconazole: increase recommended doses by two or three times.

^c Adequate intake is 400 IU/d.

^d Recommendations do not cover children with chronic diseases or preterm infants.

Tratamiento específico

- 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 Calcidiol > 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

Conclusiones

- Falta de Consensos en diagnóstico, tratamiento y seguimiento
- El screening de EOM del RNPT 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

Referencias

- ▶ Guías Clínicas de Neonatología : Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse, Cuarta edición, Santiago, Chile, 2020. Enfermedad óseo metabólica del prematuro
- ▶ Clase “Enfermedad Óseo-Metabólica del Prematuro” Diplomado Seguimiento del Prematuro SOCHIPE 2020
- ▶ Neonatología – José Luis Tapia I/ Álvaro González M. Cuarta Edición, 2018. Editorial Mediterráneo
- ▶ Radiopaedia.org : Nephrocalcinosis
- ▶ Inmigración y nueva patología: Raquitismo. Javier Rodríguez Fanjul, Santiago García-Tornel Florensa. Hospital Sant Joan de Deu. Servicio de Pediatría. Esplugues de Llobregat (Barcelona). Farmacia Práctica, La salud en equipo. Vol. 29. Núm. 1.es . Páginas 86-89 (Febrero 2010)