

Metabolic Bone Disease of Prematurity

Alvaro Moreira, MD,*

Rachel Jacob, RD,[†]

Libby Lavender, RD,[†]

Elia Escaname, MD[‡]

*Department of Pediatrics, Division of Neonatology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX.

[†]Division of Neonatal Intensive Care Unit, University Health System, San Antonio, TX.

[‡]Division of Pediatric Endocrinology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX.

Interna de Medicina Maike Haeger

Docente: Dr. Gerardo Flores.

Unidad de Neonatología HBPM

Fecha 07/02/2020

AUTORES



Álvaro Moreira, MD

Departamento de Pediatría,
División de Neonatología
Centro de Ciencias de la Salud de la
Universidad de Texas, San Antonio,
TX.

**Rachel Jacob, RD & Libby
Lavender, RD**

División de la Unidad de Cuidados
Intensivos Neonatales
Sistema de Salud Universitario, San
Antonio, TX

Elia Escaname, MD

División de Endocrinología
Pediátrica, Centro de Ciencias de
la Salud de la Universidad de
Texas, San Antonio, TX



ACADEMIC LEARNING AND TEACHING CENTER



UT
Health
San Antonio

Health Science Center, University of Texas, San Antonio, TX.

Health System University, San Antonio, TX





Albuquerque

NUEVO MÉXICO

ARKANSAS

MISISIPI

TEXAS

LOUISIANA

CHIHUAHUA

COAHUILA DE ZARAGOZA

NUEVO LEÓN

SINALOA

Golfo de México

Norman

Lubbock

Abilene

Fort Worth

Dallas

Shreveport

Jackson

Las Cruces

El Paso

Midland

Odessa

Austin

San Antonio

Houston

Beaumont

Nueva Orleans

Galveston

Chihuahua

Delicias

Ciudad Cuauhtémoc

Hidalgo del Parral

Corpus Christi

Laredo

Monterrey

McAllen

Brownsville

Torreón

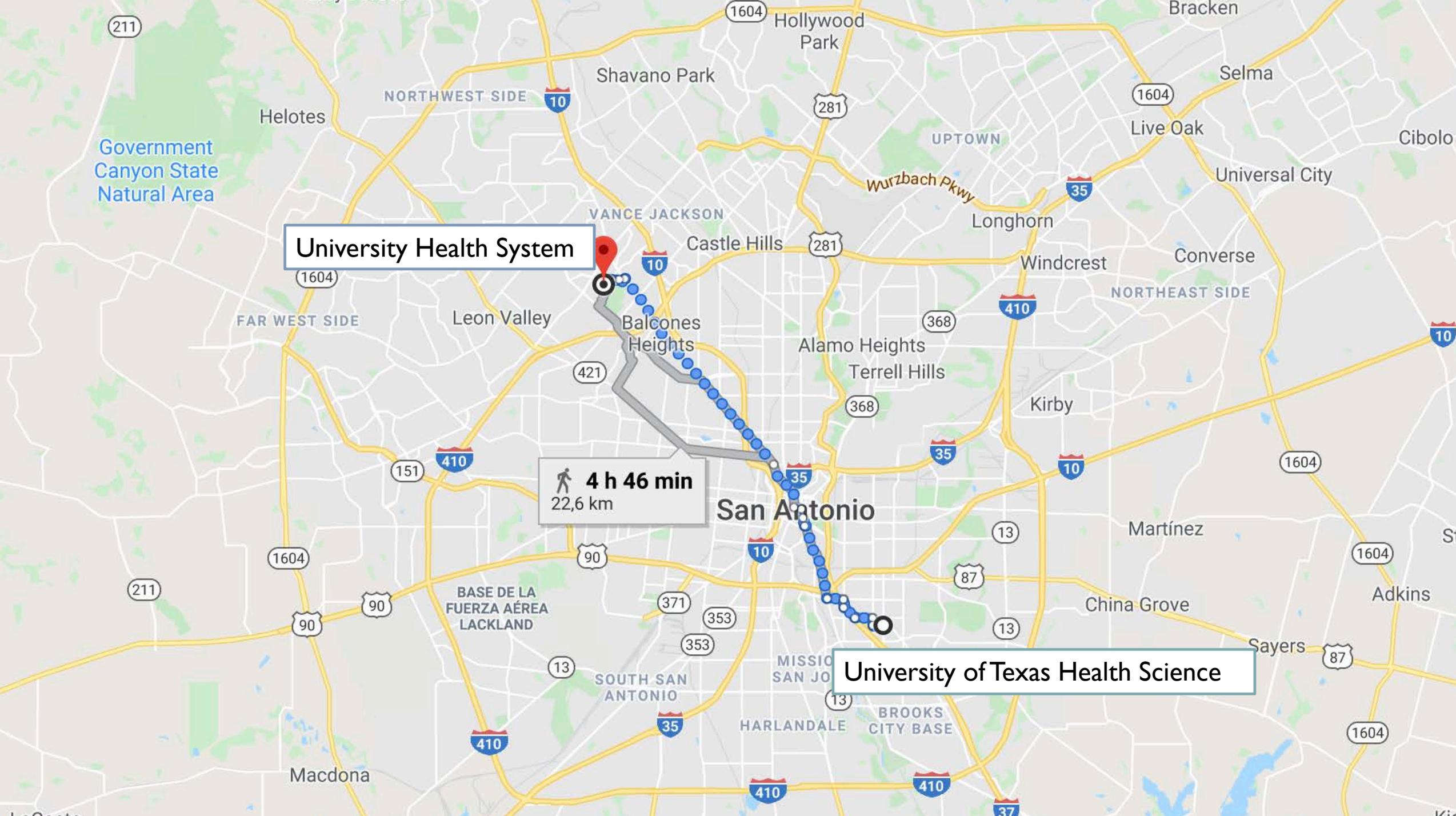
Saltillo

Guamúchil

ochis

Tus

Mobile



University Health System

 **4 h 46 min**
22,6 km

University of Texas Health Science

OBJETIVOS

- 1. Comprender los mecanismos fisiológicos de la formación y mineralización ósea subyacente.
- 2. Describa los factores hormonales y factores extrínsecos que regulan el desarrollo esquelético.
- 3. proporcionar pautas de detección actualizadas para evaluar la salud ósea en neonatos
- 4. Discutir los biomarcadores y las modalidades de imagen utilizadas para diagnosticar y hacer un seguimiento de los pacientes con enfermedad metabólica ósea.

Moreira,A, Jacob, R , Lavender, L , Escaname, E. (Nov 2015) **Metabolic Bone Disease of Prematurity.**
NeoReviews, 16 (11) e631-e641

INTRODUCCIÓN

La enfermedad ósea metabólica (MBD), conocida anteriormente como **raquitismo u osteopenia de la prematuridad**, se ha convertido en una morbilidad neonatal cada vez más interesante.

Comité de Nutrición de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) publicó el 2014 un informe que se centró en el equilibrio mineral y hormonal y sus efectos sobre la salud ósea en los recién nacidos prematuros.

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%**.

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**.

Además, la MBD tiene consecuencias a largo plazo, incluida la **baja estatura y la osteopenia**, en la edad adulta.

DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD METABOLICA OSÉA

“Reducción en el contenido mineral óseo en relación con el nivel esperado de mineralización para un bebé de tamaño comparable o de edad gestacional en combinación con los cambios radiográficos y bioquímicos”

EL HUESO COMO ÓRGANO METABÓLICO - FUNCIONES



homeostasis mineral → En la homeostasis mineral, la movilización de calcio, magnesio y fósforo para mantener el equilibrio mineral es una prioridad → incluso a costa de perder la integridad ósea. Por lo tanto, Bebés prematuros Con un sistema esquelético ya debilitado movilizarán minerales en la sangre y, en consecuencia, perderán más fuerza ósea.



Desintoxicación → El tejido óseo puede eliminar metales tóxicos del torrente sanguíneo (aluminio en nutrición parenteral)



la hematopoyesis → médula osea produce GR, plaquetas, linfocitos, granulocitos y monocitos



almacenamiento de energía → los adipocitos se almacenan en la médula amarilla.

LA MINERALIZACIÓN ÓSEA ES UN PROCESO DE 2 FASES:

(1) los osteoblastos forman el osteoide (matriz ósea orgánica)

(2) incorporación de minerales (calcio y fósforo) en el osteoide recién formado.

DENSIDAD ÓSEA

El contenido mineral óseo es una medida de la cantidad de minerales en un segmento de hueso.

La densidad mineral ósea es la cantidad de minerales por centímetro cuadrado de hueso. Los resultados de densidad mineral ósea se informan como puntajes T y puntajes Z.

Las **puntuaciones T** son el número de DE por encima o por debajo de la media de un **adulto sano del mismo sexo**.

Los **puntajes Z** son el número de DE por encima o por debajo de la media en **comparación con alguien con la misma edad, sexo, peso y origen étnico**.

OSTEOPENIA VS OSTEOMALACIA

OSTEOMALACIA	OSTEOPENIA
Fracaso de la incorporación de minerales en el osteoide.	osteopenia se define como un puntaje T de 1 a 2.5 (con riesgo de desarrollar osteoporosis). La osteoporosis se define como un puntaje T de 2.5 o menos .

FISIOPATOLOGÍA FORMACIÓN ÓSEA

- Ectodermo + Mesodermo → son las 2 capas germinales que dan lugar al sistema esquelético.
- Las células de la cresta neural ectodérmica dan lugar a los huesos craneofaciales,
- Mesodermo paraxial + Mesodermo lateral → forman el esqueleto axial (cabeza y tronco y extremidad)
- En la 3^o y 4^o semana de gestación → El mesodermo paraxial se **organiza en segmentos y somitas**.
- 5^o sem. de gestación → Esqueleto axial tiene una **aparición rudimentaria**.
- 2^o mes de gestación → El mesodermo de la placa lateral comienza a **ramificarse en yemas de las extremidades**.

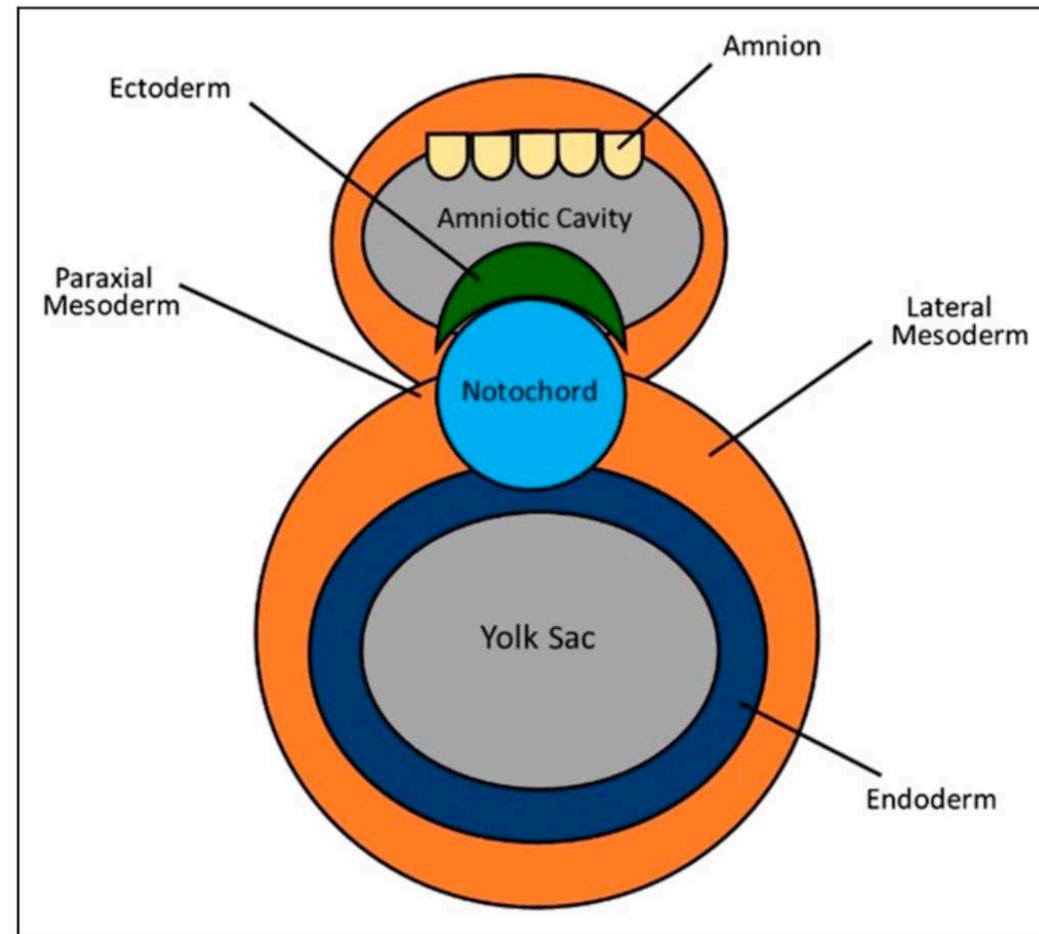


Figure 1. Bone embryology.

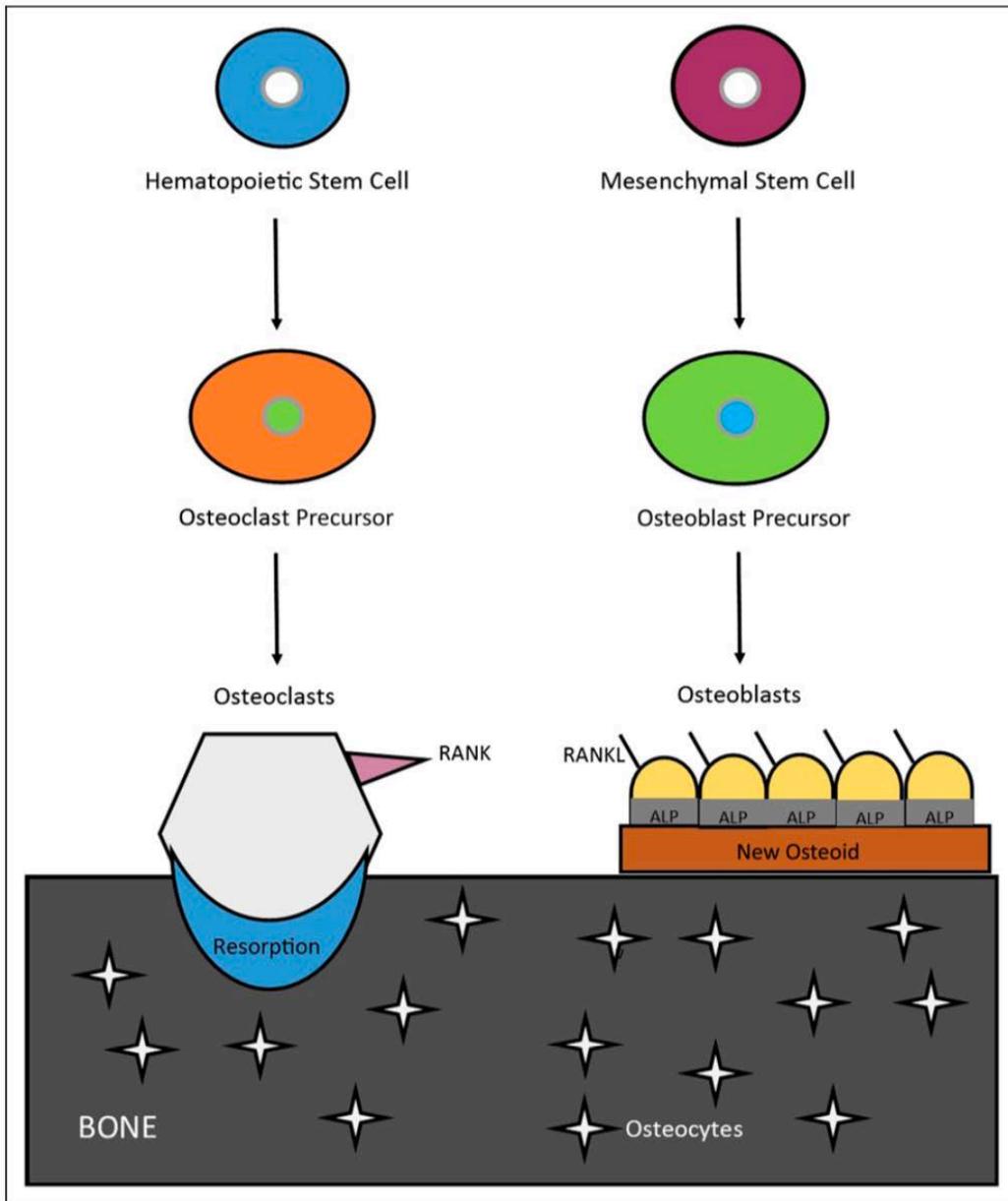


Figure 2. Origin of bone cells.
 RANK=receptor activator of nuclear factor κ B; RANKL=receptor activator of nuclear factor κ B ligand.

EL mesoderma \rightarrow producen las células madre mesenquimales, dictando el método de formación ósea:

1. Membranosa (inducida por osteoblastos)
2. Endocondral (inducida por condrocitos).

Los **osteoblastos** \rightarrow responsables de construir la matriz ósea donde se incrustarán los minerales

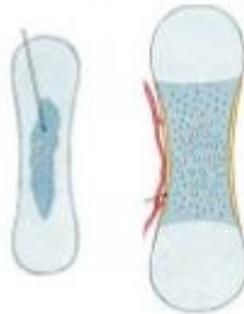
Los **osteoclastos** se originan a partir del linaje de células hematopoyéticas. \rightarrow reabsorber los huesos bajo el control de los osteoblastos.

*La mayoría de las células en el hueso son osteocitos, u osteoblastos diferenciados terminalmente, que sirven como mecano receptores.

Osificación Primaria

Embrión
(6º - 7º Semana)

Endocondral (Indirecta)



DIAFISIS
1º centro de
osificación

Cartílagos Hialinos

Huesos largos y cortos

Intramembranosa (directa)



Membranas Fibrosas

**huesos planos del cráneo, la
mandíbula y las clavículas**

Mesodermo (Lateral & paraxial)

Produce células madres mesenquimales

Osteoblastos (matriz ósea donde se incrustarán los minerales) → Membranosa
Condrocitos → Endocondral

Células hematopoyéticas

Produce osteoclastos

FISIOLOGÍA FETAL



El **99%** por ciento de todo el **Ca⁺**, + **85%** de **fósforo** + **65%** de **magnesio** de todo el cuerpo, están **contenidos en el sistema esquelético**.

Durante el **tercer trimestre** → el 80% del calcio y el fósforo se transfieren activamente a través de la placenta hacia el feto de manera constante., a pesar del estado nutricional de la madre.

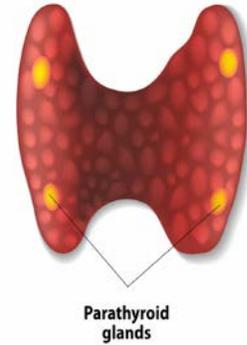
Las tasas de acreción estimadas se aproximan:

Ca⁺ → a 120 mg / kg / día de calcio

P⁺ → 60 mg/kg /día

*Todo esto entre las 24 semanas y la gestación a término.

*Es por esto que **bebés prematuros** → no lograrán una mineralización ósea óptima.



En el útero, el feto se encuentra en un entorno de formación ósea :
con ↑ [estrógeno y calcitonina] y ↓ niveles PTH.

El transporte de calcio a través de la placenta es un proceso **dependiente de la energía que depende de la proteína relacionada con la PTH**, la conversión placentaria de la **vitamina D** a su forma activa y la **PTH**.

Por otro lado, el transporte de fósforo no se ha definido claramente,

> de los expertos creen que la PTH es un mediador importante.

FISIOLOGÍA NEONATAL

- **Todos los recién nacidos** experimentan una **fase hipocalcémica** poco después del nacimiento.
- El calcio alcanza su punto más bajo 24 a 48 horas después del nacimiento
 - debido a una reversión de los mecanismos fisiológicos fetales:
↓ **producción de estrógenos y calcitonina** y ↑ **secreción de PTH.**

	In útero	Neonato (máx. 24-48 horas de vida)
Estrógeno y Calcitonina	↑	↓
PTH	↓	↑

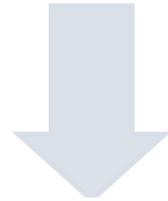
FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA



Prenatal:

El suministro vascular inadecuado de nutrientes al feto → **deficiente peso intrauterino.**

- **Cualquier afección de la suficiencia placentaria → afectar negativamente el crecimiento óseo.**
 - hipertensión
 - Diabetes
 - anemia,
 - Tabaquismo
 - Exposición a la cocaína.



Postnatal:

La prematuridad es el mayor factor de riesgo para **MBD**, ya que la mayoría de los depósitos de calcio y fósforo se producen durante el tercer trimestre.

Aunque la **leche humana** se considera la mejor dieta nutricional para un **bebé prematuro**, tiene **concentraciones limitadas de calcio y fósforo**, aproximadamente una quinta parte de la cantidad incluida en las fórmulas especializadas de prematuros.

CAUSAS DE DÉFICIT EN EL DESARROLLO Y FORTALEZA DE LOS HUESOS EN PREMATUROS



↓ minerales en la leche humana no fortificada



Sistema digestivo de los RN prematuros con < absorción.



Debido a problemas de solubilidad, la nutrición parenteral no puede proporcionar tasas de calcio y fósforo en el útero comparables.

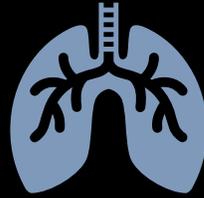


la pérdida de estimulación mecánica contra el músculo uterino



Incapacidad/ falta de actividad física

**CAUSAS DE
DEFICIT EN EL
DESARROLLO Y
FORTALEZA DE
LOS HUESOS EN
PREMATUROS
CON
PATOLOGÍAS**

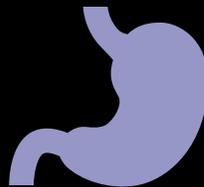


Displasia broncopulmonar → se tratan con medicamentos osteolíticos:

metilxantinas

diuréticos

glucocorticoides.



**Enterocolitis necrotizante y / o
síndrome del intestino corto**

Requieren una nutrición parenteral prolongada, necesitan sedación tienen dificultad para absorber calcio y fósforo.

ORGANOS & HORMONAS QUE REGULAN LA MINERALIZACIÓN ÓSEA

3 órganos principales →
Hueso + Riñón + intestino.



Bajo el control de 3 hormonas →
PTH + vitamina D + calcitonina en la leche
humana no fortificada

PTH

- péptido de 84 aminoácidos
- Las glándulas contienen **receptores** sensibles al calcio que secretan PTH al ↓ el Ca⁺ sérico.
- **Vida media aprox. 5 minutos**
- Estimula la resorción ósea mediante la **estimulación del receptor de PTH** en los **osteoblastos**. → ya que al unirse al activador del receptor del factor nuclear ligando kB (RANKL). La proliferación de osteoclastos, y la posterior reabsorción de hueso, ocurre cuando su RANK membranoso se une a RANKL en los osteoblastos.
- ↑ la reabsorción de calcio en el **túbulo contorneado distal** del riñón + **inhibe la reabsorción de fósforo en la nefrona proximal**.
- ↑ La reabsorción de calcio y fósforo en el sistema digestivo mediante la **activación de la vitamina D en el riñón**.

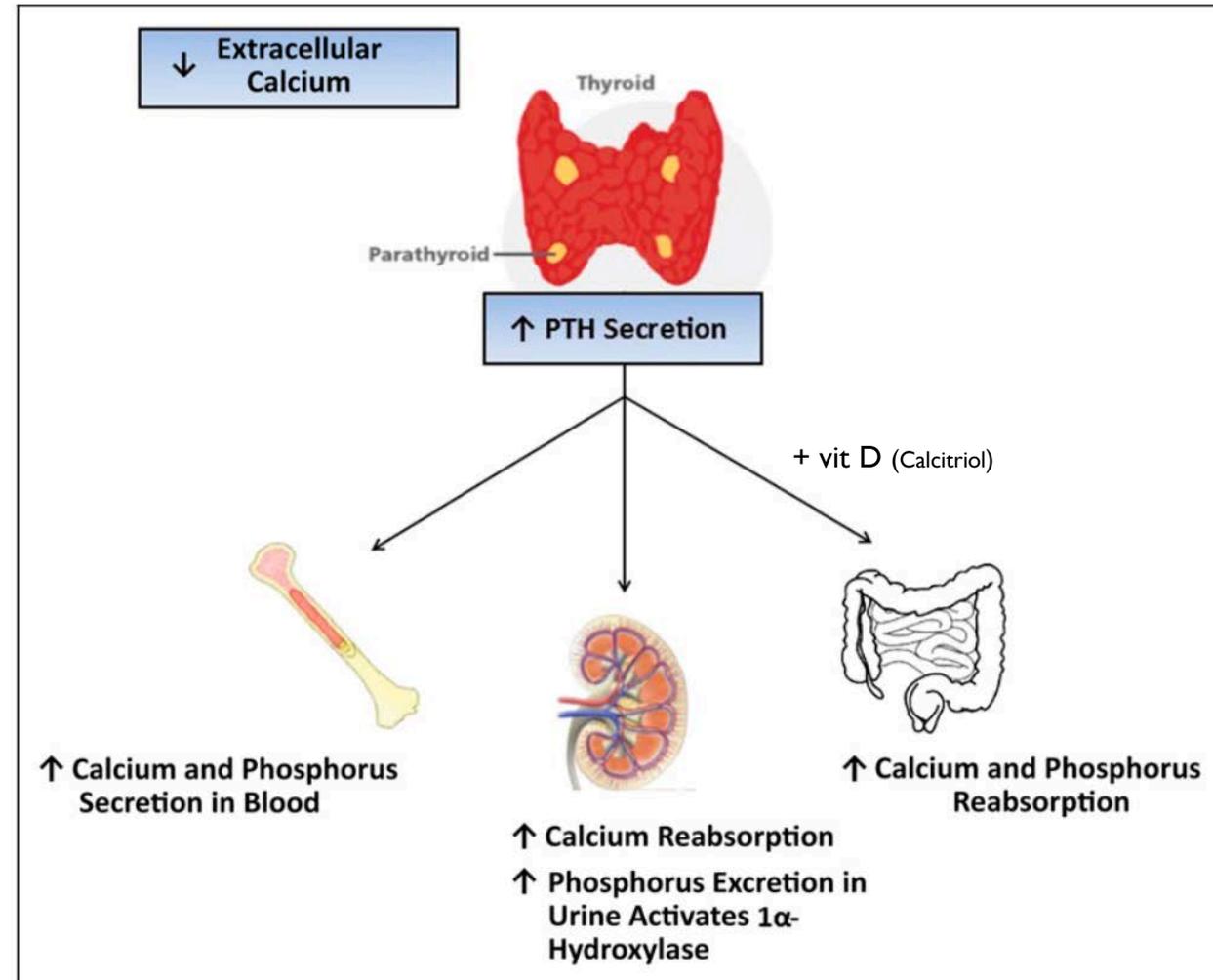


Figure 3. Parathyroid hormone (PTH) effects on bone minerals.

VITAMINA D

- La vitamina D es un **esteroide seco soluble en grasa**
- **Función** → ↑ absorción de Ca^{+} y P en el **duodeno y el yeyuno** del tracto intestinal.
- Hormona que está presente en 2 formas:
 - **D2 (ergocalciferol)** → se obtiene predominantemente en la dieta de fuentes vegetales (ergosterol).
 - **D3 (colecalfiferol)** → La > parte de la vitamina D3 se produce en la piel a partir de exposición a la luz solar en los 300 nm rango (UV-B).
- Vitamina D3 y D2 → no son biológicamente activos hasta que se sometan a una **digestión enzimática en el hígado y los riñones**.
 - Aunque el **calcitriol** → es la forma más activa de vitamina D, tiene vida media de **15 horas**.
 - **Calcidiol** → sirve como indicador del estado de la vitamina D, ya que su vida media es más larga **15 días**.

*La PTH aumenta la 1 α -hidroxilasa en el riñón, produciendo más **calcitriol** con el consiguiente aumento de la reabsorción de calcio y fósforo en el intestino.

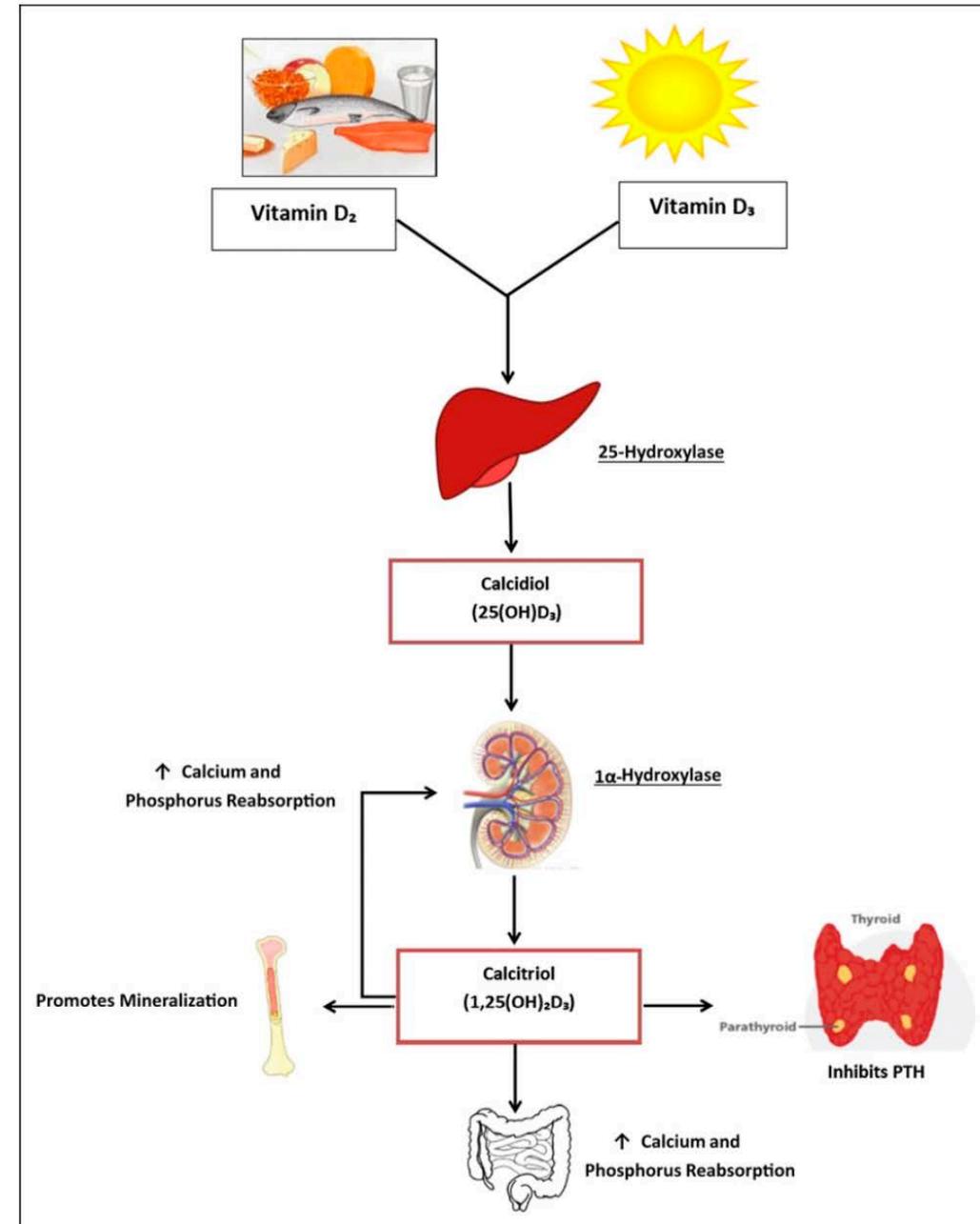
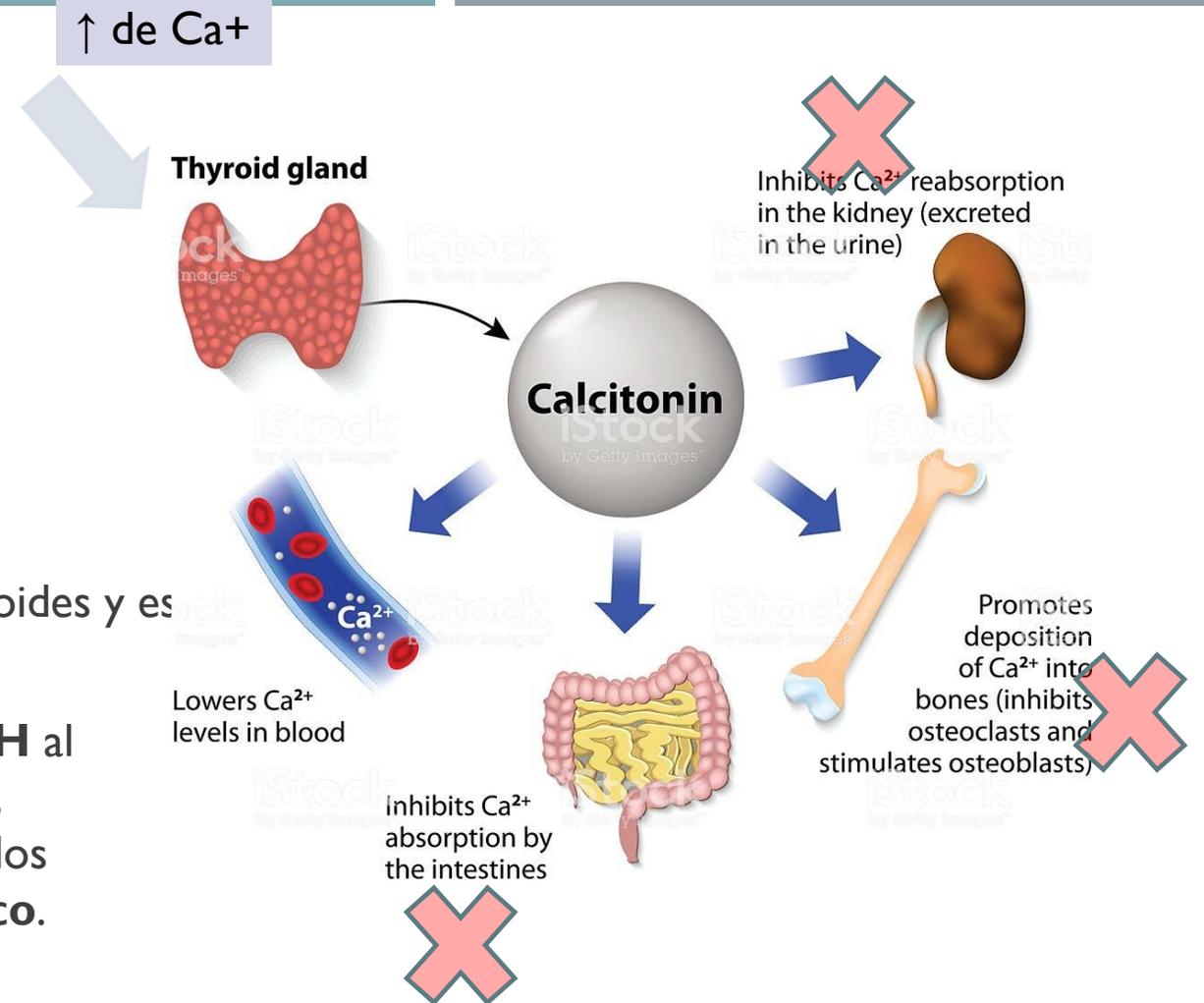


Figure 4. Vitamin D effects on bone minerals.
PTH=parathyroid hormone.

CALCITONINA

- La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos
- Funcion → que **inhibe la resorción ósea**.
- Se produce en las **células parafoliculares** de la tiroides y es **estimulada por un aumento de calcio**.
- Esta hormona **contrarresta los efectos de la PTH** al inhibir la actividad de los osteoclastos en los huesos, inhibiendo la reabsorción de calcio en el intestino y los riñones. Similar a la PTH, tiene un **efecto fosfatúrico**.



BIOMARCADORES



Los 2 biomarcadores más utilizados para evaluar la mineralización ósea:

- Fósforo
- Fosfatasa alcalina (ALP)

Backström et al:

Evaluaron los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina y Fósforo en recién nacidos prematuros y los correlacionaron con los valores de la DEXA (*absorciometría de rayos X de energía dual/densitometría*) a una edad corregida de 3 meses.

Resultados →

Una combinación de fósforo inferior a **4,6 mg / dL (<1,49 mmol / L)** y **FA superior a 900 UI / L (> 15,0 mkat / L)**, produjo una **sensibilidad del 100%** y una **especificidad del 70%** para la **baja densidad mineral ósea**.

Por lo tanto → La deficiencia de fosfato se considera la manifestación más temprana de una pobre mineralización ósea

la medición de la reabsorción tubular de fosfato (TRP) =

$[1 - \frac{\text{urine phosphorus} \times \text{serum creatinine}}{\text{serum phosphorus} \times \text{urine creatinine}}] \times 100$ → debe ser > de 95%

FOSFATASAS ALCALINAS

- La producción se encuentra en el **riñón, el intestino, la placenta, los huesos y el hígado.**
- La FA total (FA) tisular inespecífica, es el marcador generalmente utilizado por la mayoría de los laboratorios y en su mayor parte está compuesto por la isoforma ósea de la FA.
- Es un **marcador de recambio óseo** y se encuentra en la membrana de los osteoblastos en lactantes prematuros,
- Los niveles de FA aumentan continuamente durante el primer mes después del nacimiento, ya que el esqueleto prematuro está tratando de soportar la mineralización ósea.
- Aunque las FA se usa habitualmente para **evaluar el estado de salud ósea** y se ha **correlacionado fuertemente con la deficiencia de fósforo, su uso como biomarcador único ha tenido resultados contradictorios en comparación con el contenido y la densidad mineral ósea.**
- Los niveles séricos de **calcio suelen ser normales en los lactantes con MBD** debido a la rápida respuesta de los receptores de detección de calcio en las glándulas paratiroides.
- Los RN prematuros con un agotamiento crónico de calcio (uso de glucocorticoides, diuréticos y metilxantina) → pueden desarrollar **hiperparatiroidismo secundario**. Estos pacientes también tendrían **hipofosfatemia** pero un **TRP bajo. Por lo tanto, el calcio sérico no es un marcador sensible en la detección de MBD.**

La american academy of pediatrics emitió una declaración que aconseja un **nivel objetivo de calcidiol de más de 20 ng / ml.**

- Sin embargo, Mimouni et al encontraron que los niveles de 25 (OH) D3 en los lactantes con frecuencia eran normales en los lactantes con MBD.
- En un estudio prospectivo, los bebés con MBPN con niveles **de PTH superiores a 180 pg / ml (> 180 ng / L)** a las **3 semanas de edad tenían un alto riesgo de MBD grave** diagnosticado en la radiografía.
- **La falta de valores de referencia sólidos para la PTH en recién nacidos prematuros dificulta la interpretación de los resultados.**

IMAGEN

SE HAN PROPUESTO MÚLTIPLES MODALIDADES DE IMAGEN PARA EVALUAR LA SALUD ÓSEA EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS.

CADA TÉCNICA OFRECE DIFERENTES VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

RADIOGRAFÍA

Los expertos recomiendan la radiografía de la **muñeca y / o la rodilla** porque estas regiones tienen una **alta actividad metabólica**. Desafortunadamente, la desmineralización ósea puede **no ser fácilmente aparente en esta técnica** de imagen **hasta que haya ocurrido al menos el 20% de la pérdida ósea**.

***Koo et al** desarrollaron el siguiente esquema para evaluar la gravedad:

- Normal: densidad normal con línea blanca en la región metafisaria;
- Grado 1: pérdida de una línea blanca densa en las metáfisis, adelgazamiento de la corteza;
- Grado 2: pérdida de una línea blanca densa en las metáfisis, adelgazamiento de la corteza, deshilachado irregular o ventosas en las metafisias; y
- Grado 3: cambios óseos observados en grado 1 y grado 2 además de fractura.

→ **Clínicamente, esta clasificación es útil y fácil de realizar, pero no ha sido validada con absorciometría y expone a los recién nacidos a la radiación.**

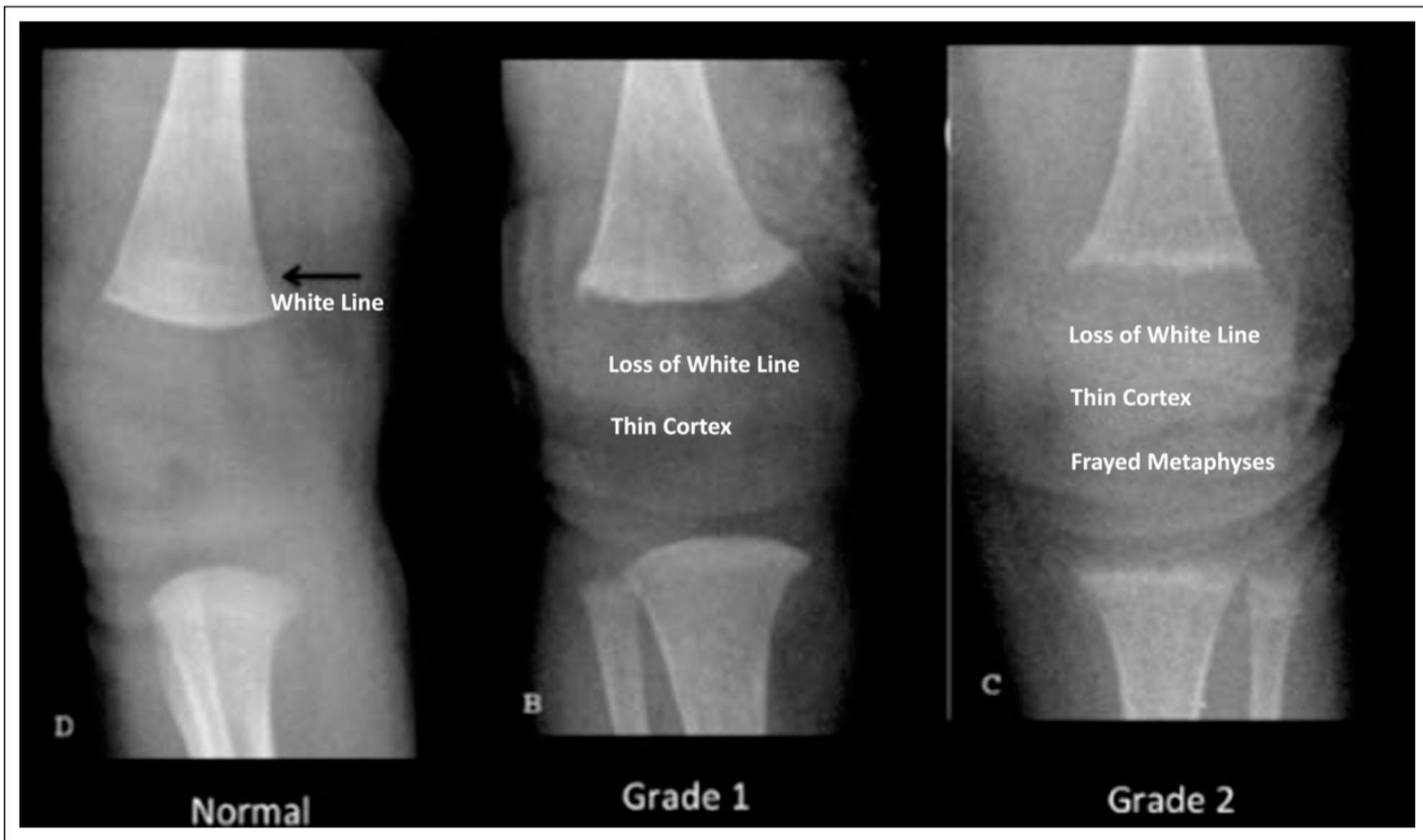


Figure 5. Knee radiographs.

Moreira,A, Jacob, R , Lavender, L , Escaname, E. (Nov 2015) **Metabolic Bone Disease of Prematurity.**
NeoReviews, 16 (11) e631-e641

ULTRASONOGRAFÍA CUANTITATIVA (QUS)

- Es una técnica emergente no invasiva que se usa habitualmente en adultos y ahora está ganando la aceptación en la población pediátrica.
- Las ventajas de QUS incluyen portabilidad, simplicidad, bajo costo y falta de radiación.
- Los intervalos de referencia para los recién nacidos prematuros están disponibles y se correlacionan directamente con la edad gestacional.
- La mayoría de los centros usan QUS con fines de investigación para medir la velocidad tibial del sonido, el tiempo de transmisión ósea o la atenuación ecográfica de banda ancha. Estas medidas indican propiedades cualitativas y cuantitativas del hueso.
- Los inconvenientes de QUS son una pequeña ventana de variación de resultados (aproximadamente 2.800 m / s en recién nacidos extremadamente prematuros frente a 3.100 m / s en recién nacidos a término), y se necesitan estudios adicionales para comparar QUS y DEXA en recién nacidos prematuros

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CUANTITATIVA

- La tomografía computarizada cuantitativa ofrece una evaluación tridimensional del hueso y la capacidad de separar el hueso cortical del hueso trabecular.
- La dosis de radiación se ha reducido con el uso de la tomografía computarizada cuantitativa periférica, pero ambas técnicas no se usan ampliamente en los recién nacidos debido a las necesidades de transporte del paciente fuera de la unidad.

DEXA / DENSITOMETRÍA A OSEA

(ABSORCIOMETRÍA DE
RAYOS X DE ENERGÍA
DUAL)

- DEXA se considera el estándar de oro para evaluar la mineralización y fragilidad ósea. DEXA se enfoca en una región de interés esquelético y produce contenido y densidad mineral ósea.
- Faltan datos normativos y pautas para su uso en bebés, lo que dificulta la interpretación de DEXA.
- Las desventajas también incluyen gastos, radiación y posible necesidad de sedación. A diferencia de los adultos, el puntaje Z (no el puntaje T) es la variable utilizada para evaluar la salud ósea en los niños.

RESUMEN:

	RX	ULTRASONOGRAFÍA	TOMOGRAFÍA	DEXA
PRO	<ul style="list-style-type: none">• asequible	<ul style="list-style-type: none">• Asequible• Portabilidad• simplicidad, bajo costo• Sin radiación	<ul style="list-style-type: none">• evaluación tridimensional del hueso y la capacidad de separar el hueso cortical del hueso trabecular.	<ul style="list-style-type: none">• GS para evaluar la mineralización y fragilidad ósea
CONTRA	<ul style="list-style-type: none">• Radiación• No es apreciable hasta tener un >20% de pérdida ósea• Clasificación aun no validada	<ul style="list-style-type: none">• En general solo de uso en investigación• Baja sensibilidad, requiere DEXA de apoyo	<ul style="list-style-type: none">• Poca radiación• Poco asequible, requiere salida del paciente fuera de la unidad.	<ul style="list-style-type: none">• Falta de pautas para interpretación en RN de pretermino• > costo \$• > radiación

GUÍA DE DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO

- Incluso con las pautas de la AAP para la detección, prevención y tratamiento de la MBD, la práctica clínica en los Estados Unidos y el Reino Unido es muy amplia. Un resumen de la detección sugerida de MBD se describe en la Tabla I.

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"> <1,500 g <28 weeks TPN >4 weeks Diuretic or steroid therapy 	<ol style="list-style-type: none"> <1,500 g <28 weeks TPN >4 weeks Unable to reach full fortified feed Use of bone active medications
Biomarkers and recommendations	<ol style="list-style-type: none"> ALP >800–1,000 IU/L → radiographic evaluation Phosphorus <4.0 mg/dL → supplementation for persistent hypophosphatemia Vitamin D supplementation of approximately 400 IU/L when >1,500 g If exclusive breastfeeding obtain ALP 2–4 weeks after discharge 	<ol style="list-style-type: none"> ALP every 1–2 weeks ALP <1,000 IU/L and no clinical suspicion for MBD → monitor ALP until <500 IU/L 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"> Weekly calcium, phosphorus, ALP If phosphorus <5.6 mg/dl and ALP >500 IU/L → check TRP If TRP >95% → start phosphorous supplementation If no increase in phosphorus and ALP continues to rise → start ergocalciferol or calcidiol Encourage daily passive exercises 	<ol style="list-style-type: none"> Screen with calcium, phosphorus, ALP, TRP at 4–6 weeks of age Normal results, then continue to monitor Abnormal results at 4–6 weeks → consider radiography, PTH, and calcidiol levels If requires calcium and/or phosphorus supplementation → monitor calcium, ALP, TRP, and PTH every 1–2 weeks 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.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

- Diferentes sociedades pediátricas han proporcionado **recomendaciones diarias para las necesidades enterales de calcio y fósforo en los recién nacidos prematuros.**
- Se ha aceptado universalmente que los recién nacidos prematuros deben **alimentarse con leche humana fortificada o fórmula prematura para optimizar la mineralización ósea.**
- Es imprescindible **controlar de cerca los niveles de calcio y fósforo en los lactantes con muy bajo peso al nacimiento (MBPN)** junto con el **cálculo periódico de estos minerales de todas las fuentes.**
- El **uso mínimo de medicamentos osteolíticos también es beneficioso en la prevención del desarrollo de MBD.**
- La **actividad física y el masaje pasivo han mejorado los biomarcadores de la formación ósea.**
- La American Academy of Pediatrics recomienda
 - **150 a 220 mg / kg / día de calcio enteral,**
 - **75 a 140 mg / kg / día de fósforo**
 - **200 a 400 UI / día de vitamina D.**
- La **ingesta temprana y más alta de aminoácidos en los lactantes con MBPN** mejora el crecimiento; Sin embargo, estudios recientes han encontrado que estas prácticas **crean desequilibrios en los minerales durante la primera semana después del nacimiento (hipofosfatemia, hipercalcemia).**

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.

SUPLEMENTOS DE CALCIO Y FÓSFORO

- Existen **múltiples opciones** para la suplementación con calcio y fósforo, Debe ser personalizada para cada paciente.
- Los bebés con **niveles altos de TRP** (reabsorción tubular de fosfato), niveles de **PTH bajos a normales** e **hipofosfatemia** → se beneficiarán de la administración de suplementos de fósforo.
- RN con **hipofosfatemia, niveles bajos de TRP y niveles altos de PTH** → tienen una **deficiencia crónica de calcio y ganarían mineralización ósea con suplementos de calcio**.
 - El gluconato de calcio y el fosfato de sodio o potasio son opciones adecuadas para los bebés que requieren administración intravenosa. Las formas enterales incluyen carbonato de calcio y fosfato de sodio o potasio, así como el fosfato tribásico de calcio compuesto.
 - La mayoría de los expertos recomiendan comenzar con:
 - Ca⁺ y fosfato enteral/parenteral → una dosis de 10 a 20 mg / kg / día de y, con una proporción ideal de calcio y fósforo de 1.5:2.0.
 - **Los electrolitos séricos y urinarios deben controlarse con frecuencia mientras el paciente recibe suplementos.**

CASO DE A.A.M.S. FECHA NACIMIENTO 17/11/19

- Se evaluó RNPT de 28 semanas AEG, con enfermedad De membrana hialina y anemia en control
- Con patrón metabólico actual sugerente de Osteopenia del prematuro.
- Ultimo control presenta Fosfatasas alcalinas y fosfemia en aumento, más Calcio, PTH y VIT D en rangos normales.
- Paciente en tratamiento con leche materna fortificado al 6% y/o formula de prematuro 60 ml c/3 horas (subiendo de peso en forma armonica), más Sulfato Ferroso 15 mg/día, vía oral., Calcitriol 0,25 mcg/día, vía oral., Carbonato de Calcio 40 mg c/ 6 horas, vía oral., Zinc 4 gotas /día, vía oral., Vitamina ACD 20 gotas/ día vía oral., Biogaia 5 gotas /día, vía oral.

	Valores del paciente el 10/02/2020	Valores de referencia en HPM
Fosfatasas alcalinas	*574 U/L	[122 – 469 U/L]
Calcio	9.4 mg/dL	[9.0 – 11.0 mg/dL]
Fosforo	*7.3 mg/dL	[3.50 – 6.60mg/dL]
PTH	42.83 pg/mL	[15.00 - 65.00 pg/mL]
Vitamina D	25.90 ng/ml	[20.00 – 50.00 ng/ml]



**Prematuro 28 sem. 65
ddv .
EGC 37 sem.**

Hallazgos:

**Densidad ósea
disminuida en forma
difusa.**No hay signos de
una lesión ósea
traumática o destructiva
evidente en estas
proyecciones.No se
aprecia osificación de los
núcleos epifisarios
femoral distal ni tibiales
proximales.La edad
cronológica es de 37 sem
EGC, 65 ddv. La
maduración ósea de las
rodillas es mas baja que
etapa neonatal, según
Atlas de Pyle T Hoerr

HPM SUGIERE:

- Mantener aporte de vitamina D (400 UI día)
- Complementar con Calcitriol 0,25 microgramos / día asegurando un aporte mínimo de 800 UI día (hidroxilado).
- Apoyar con Calcio oral ya que calcemia está en límite normal bajo y cursa con hiperparatiroidismo que conlleva a desmineralización ósea.
 - Aportar Carbonato de calcio : 40 mg/kg/día cada 6 horas (alejado de la fórmula láctea para no quelar el fósforo).
- **Controlar en 1 mes : Calcemia, Fosfemia, Fosfatasas alcalinas , Parathormona y Radiografía de rodillas.**

CONCLUSIÓN

- El tejido óseo es un órgano importante que soporta múltiples funciones corporales.
- Los recién nacidos prematuros corren el riesgo de desarrollar enfermedad ósea metabólica secundaria a enfermedades crónicas, mala nutrición, disminución del movimiento y uso a largo plazo de diuréticos y glucocorticoides.
- Tiene complicaciones a largo plazo que pueden afectar la salud ósea en la edad adulta.
- Las recomendaciones para prevenir la MBD incluyen el fortalecimiento de la nutrición, el monitoreo de la enfermedad y la suplementación temprana de minerales y vitamina D.
- Existe la necesidad de continuar explorando las mejores prácticas para reducir las secuelas esqueléticas de larga data.



BIBLIOGRAFÍA

- Moreira,A, Jacob, R , Lavender, L , Escaname, E. (Nov 2015) **Metabolic Bone Disease of Prematurity.** NeoReviews, 16 (11) e631-e641