



Enfermedad metabólica ósea del prematuro

Metabolic bone disease of prematurity

Juan Rodrigo Osegueda-Mayen,¹ Eduardo Neria-Maguey,² Leslie Esmeralda Orozco-Soto³

DEFINICIÓN

La enfermedad metabólica ósea del prematuro, denominado también raquitismo del prematuro u osteopenia del prematuro, es una complicación de la prematuridad, caracterizada por la desmineralización ósea debido a reducción del tejido osteoide, y alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfo-cálcico.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es difícil de calcular debido a las diferencias en la terminología e incluso en criterios diagnósticos, en 1987 en los recién nacidos menores de 1000 gramos se consideraba de hasta el 50%; estadísticas del 2009 reportan una disminución al 15%. En la actualidad se ha reportado una incidencia de hasta el 32% en los recién nacidos de menos de 1500 grs.^{2,3}

ETIOLOGÍA

Los recién nacidos prematuros tienen necesidades altas de minerales, el requerimiento de calcio se considera óptimo entre 120 y 200 mg/kg/día de calcio y 60 a 140 mg/kg/día de fósforo, más allá de cumplir el requerimiento para favorecer una adecuada absorción y retención es crucial mantener una proporción de 1.5:1 a 1.7:1.^{3,4} en el recién nacido prematuro el crecimiento cortical también se modifica ante la ausencia del desarrollo de fuerza a través de fuerzas mecánicas (patadas) contra la pared uterina.^{4,5}

¹ Pediatra y Neonatólogo de Grupo Médico Pediátrico. Grupo Médico Pediátrico.

² Neonatólogo. Grupo Médico Pediátrico.

³ Pediatra y Neonatóloga Centro Médico ABC Santa Fé.

Recibido: 29 de julio de 2021

Aceptado: 20 de junio de 2022

Correspondencia:

Juan Rodrigo Osegueda-Mayen
rodrosegueda7@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Osegueda Mayen JR, Neria Maguey E, Orozco-Soto LE. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. Acta Pediatr Mex 2022; 43 (4): 253-57.

La desmineralización es causada fundamentalmente por deficiencia de fosfato y calcio como resultado de una disminución en la absorción y en la ingesta de ambos minerales; otro factor directamente implicado es la interrupción de la gestación antes de obtener la ganancia esperada en el tercer trimestre (semana 32 a 36).^{5,6}

Los factores de riesgo de mayor impacto para el desarrollo de la enfermedad son la edad gestacional (menor de 27 semanas de gestación) y el peso al nacimiento (menor de 1000 grs); sin embargo, el tamizaje debe realizarse en todos los recién nacidos menores de 1500 grs, que desarrollaran osteopatía hasta en el 30% de casos.⁷

Los factores relacionados a la acumulación del déficit de fosfato que también predisponen a la presentación e incluso intervienen en la gravedad son:

1. Alimentación con leche humana exclusiva sin fortificar.
2. Fórmulas lácteas no diseñadas para prematuros extremos.
3. Nutrición Parenteral Prolongada (más de 4 semanas).
4. Inmovilización.

Otros factores de riesgo no nutricionales son la eliminación precoz del efecto de estradiol y progesterona placentarios, y el tratamiento con diversos medicamentos como dexametasona y metilxantinas, que al incrementar la eliminación de calcio urinario, contribuye a una alteración del equilibrio fosfo-cálcico, predisponiendo a enfermedad metabólica ósea.^{8,9} Respecto al uso de nutrición parenteral es importante destacar la influencia negativa de la ingesta alta y temprana de aminoácidos sin suministro suficiente de fósforo, condicionando una afección denominada síndrome similar a realimentación en prematuros, por lo que es un riesgo iniciar con aminoácidos altos sin aporte de fósforo.⁶

CUADRO CLÍNICO

Los hallazgos clínicos consisten en: fontanela anterior amplia, craneotabes, expansión ósea de las muñecas, rosario costochondral. La hipomineralización, el reblandecimiento y las fracturas de las costillas pueden conducir a dificultad respiratoria a expensas predominantemente de taquipnea.

La osteopenia del prematuro puede presentar cambios raquíuticos en la unión cartílago-tallo diafisario, que aparece entre la semana 6 y 12 de edad. La frecuencia de fracturas se reporta en 24% de recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento (menores de 1500 grs), que por lo general ocurren en huesos largos o costillas.^{10,11}

Figura 1 y 2

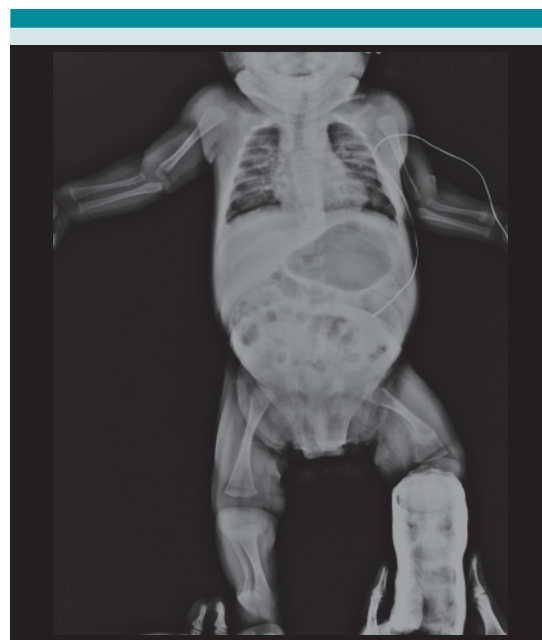


Figura 1. Prematuro de 27 SDG (31 corregidas) nótese la presencia de fracturas a nivel de radio distal izquierdo, fémur distal izquierdo y tibia distal derecha, asociadas a datos indirectos de disminución en la mineralización de esqueleto axial.

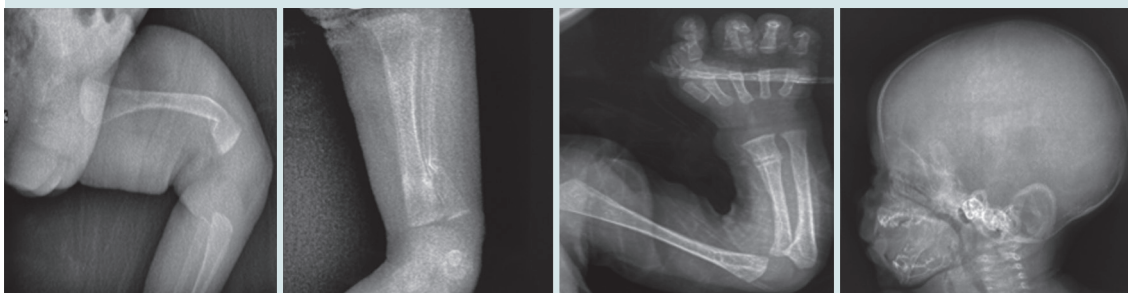


Figura 2. Prematuro de 27 SDG, nótese la presencia de fracturas a nivel de radio distal izquierdo, fémur distal izquierdo y tibia distal derecha, asociadas a datos indirectos de disminución en la mineralización de esqueleto axial.

A largo plazo los pacientes pueden presentar retraso de la maduración dental, fracturas de bajo impacto y crecimiento longitudinal menor al esperado respecto a su carril familiar, evaluada tanto a los 18 meses como a los 9-12 años, utilizando la elevación de fosfatasa alcalina como marcador.¹⁰ **Figura 3**

DIAGNÓSTICO

El tamizaje en los pacientes prematuros acorde a las guías de la AAP (American Academy of Pediatrics) debe realizarse entre las 4 y 6 semanas, las pruebas disponibles incluyen nivel de fosfatasa alcalina, fósforo sérico, calcio sérico, nivel de parathormona, niveles de vitamina D e imágenes radiológicas.

La elevación de fosfatasa alcalina suele ser un marcador que haga sospechar que el paciente cursa con desmineralización ósea, que se debe al incremento del recambio óseo secundario a la acción de reabsorción de la parathormona sobre los huesos.¹⁰

Un marcador fidedigno de la enfermedad es la parathormona que alcanza una sensibilidad de 71% y especificidad de 93%; sin embargo, al

ser combinado con fosfato sérico bajo la sensibilidad llega al 100%, por lo que en pacientes con factores de riesgo es importante incluir su medición para el diagnóstico.^{1,10} La suplementación de vitamina D sin modificar el déficit de fosfato puede agravar la hipercalcemia y la hipercalciuria.



Figura 3. Mismo paciente que radiografías previas; se observa radiografía AP y Lateral de pierna con trazo de fractura en metafisis distal de tibia y peroné por lesión de baja energía.

El diagnóstico puede realizarse con:

- Fosfatasa alcalina mayor de 800 UI/L o más de 500 con tendencia al alza
- Fósforo sérico menor de 5.5 mg/dl
- Calcio menor de 8.5 mg/dl ó mayor de 10.5 mg/dl
- Parathormona mayor de 100 pg/L
- Vitamina D menor de 30 ng/ml
- Reabsorción tubular de fósforo mayor de 95% (TRP)*

*El TRP mide la fracción de fósforo filtrado que se reabsorbe y es posible calcularlo con la siguiente fórmula: $1 - [P \text{ urinario} / P \text{ sérico}] \times (Cr \text{ sérica} / Cr \text{ urinaria}) \times 100\%$, en el contexto de fósforo sérico bajo; si el TRP es mayor de 95% es necesario suplementar, pero si es menor de 85% sugiere una deficiencia de calcio, por lo que se requerirá optimizar el aporte para suprimir los niveles elevados de PTH.^{5,10}

Una forma habitual del cribado para la evaluación del estado mineral óseo es la radiografía de huesos largos, sin embargo, puede ser visible en ocasiones hasta que la mineralización ósea se reduzca hasta un 20-40%. La absorciometría de rayos X dual puede resultar útil para evaluar el contenido y densidad mineral ósea, se ha descrito que el contenido mineral óseo puede ser menor que los controles a término, que persiste hasta los 6 meses.^{1,12}

La ecografía en la tibia es económica, portátil y libre de radiación, y puede dar información sobre la densidad mineral ósea y la estructura del hueso midiendo la velocidad del sonido, actualmente es una herramienta de investigación ya que no se ha determinado un corte de predicción de fracturas.^{5,13}

En casos en los que se diagnosticó la enfermedad se recomienda control cada 5-6 semanas hasta ver mejoría en la mineralización.⁵

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos metabólicos óseos más frecuentes en la infancia son el raquitismo debido a deficiencias minerales que conducen a la reestructuración de la placa de crecimiento y la osteomalacia caracterizada por la mineralización ósea deteriorada.

Aunque los trastornos genéticos y hereditarios son etiologías raras del raquitismo, debe considerarse la Osteogénesis imperfecta, debido a que la fracturas en esta patología pueden elevar de forma transitoria tanto PTH y fosfatasa alcalina.^{3,13}

TRATAMIENTO

El tratamiento debe individualizarse y basarse en si la deficiencia es primordialmente de calcio o de fósforo, por lo que si la manifestación bioquímica es hipocalcemia (escenario más común) se sugieren dosis de 0.5 a 1.5 mmol/kg dividido en 2 a 4 dosis (20 a 60 mg de calcio elemental), es posible disminuir la dosis si el calcio sérico incrementa y suspenderlo al normalizar el nivel de PTH, no es necesario agregar fósforo al tratamiento debido a que incrementará el nivel de PTH y exacerbará la desmineralización, por lo que es importante evitar la práctica común de la suplementación universal con fosfato.^{10,12}

En el caso en que los pacientes se encuentren en un estado deficiente de fosfato con PTH normal, la suplementación de fosfato recomendada será de 0.5 a 1 mmol/kg/día en 2 ó 3 dosis. En ambos casos los ajustes de dosis se realizarán con controles bioquímicos depende la gravedad semanal o quincenalmente.¹⁰

Los análogos activos de la vitamina D como calcitriol deben ser evitados para el tratamiento de enfermedad metabólica ósea.^{7,13}

REFERENCIAS

1. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity : causes , recognition , prevention , treatment and long- term consequences. 2019; Sep;104(5):F560-F566. doi: 10.1136/archdischild-2018-316330. Epub 2019 May 11. PMID: 31079069.
2. Ramón AM. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;25(1):101068.
3. Schulz E V, Wagner CL. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine History , epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2021;25(1):101069.
4. Ellis KJ, Shypailo RJ, Schanler RJ. Body composition of the preterm infant. *Ann Hum Biol.* 1994;21:533-5
5. Karpen HE. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol [Internet].* 2018, Mar;45(1):129-141. doi: 10.1016/j.clp.2017.11.005. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29406002
6. Rayannavar A, Calabria AC. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;25(1):101086.
7. Justyna C. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine Mineral and nutritional requirements of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2021;25(1):101071.
8. Aladangady N, Coen PG, White MP, Rae MD, Beattie TJ. Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1225-1231
9. Funke S, Morava E, Czako M, Vida G, Ertl T, Kosztolanyi G. Influence of genetic polymorphisms on bone disease of preterm infants. *Pediatr Res* 2006;60:607-612.
10. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine Current status in therapeutic interventions of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2021;25(1):101075.
11. Eliakim A, Nemet D. Osteopenia of prematurity - the role of exercise in prevention and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2:675-682.
12. Nelson DA, Koo WW. Interpretation of absorptiometric bone mass measurements in the growing skeleton: issues and limitations. *Calcif Tissue Int* 1999;65:1-3.
13. Seow WK. A study of the development of the permanent dentition in very low birthweight children. *Pediatr Dent* 1996;18:379-384