



Enfermedad metabólica ósea en prematuro

Metabolic bone disease in a premature infant

Silvia Suárez-Mantilla,*‡,§ Angélica Pineda,*‡ Víctor Clemente Mendoza-Rojas‡,§,¶

* Médica residente postgrado de Pediatría, Universidad Industrial de Santander; ‡ Especialista en Epidemiología; § Grupo de investigación PAIDÓS; ¶ Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

RESUMEN

Introducción: en recién nacidos (RN) prematuros extremos se presentan múltiples complicaciones, incluyendo la enfermedad metabólica ósea (EMOP). **Caso clínico:** prematuro de 28.3 semanas, pequeño para la edad gestacional con diagnóstico de EMOP a los 62 días de vida, el cual fue detectado de manera incidental por la presencia de múltiples fracturas de huesos largos con signos de deshilachamiento, imágenes en cáliz de copa metafisarias, y cambios de desmineralización ósea. Posterior al tratamiento con vitamina D mejoraron los valores de fósforo y fosfatasa alcalina, así como los radiológicos. **Conclusiones:** en todo RN prematuro extremo es necesario llevar a cabo tamizaje para la detección oportuna de EMOP, a fin de evitar las posibles complicaciones óseas.

Palabras clave: prematuros, fosfatasa alcalina, fósforo, osteoporosis, fracturas, vitamina D.

ABSTRACT

Introduction: multiple complications occur in extremely premature newborns, including metabolic bone disease (MBD). **Clinical case:** premature neonate of 28.3 weeks, small for gestational age, diagnosed with MBD at 62 days of extrauterine life. MBD was incidentally detected by the presence of multiple fractures of long bones with signs of fraying, images in the calyx of the metaphyseal cup, and changes in bone demineralization. After treatment with vitamin D, both phosphorus and alkaline phosphatase values, as well as radiological values, improved. **Conclusions:** in all extremely premature newborns, it is necessary to carry out screening for the timely detection of MBD, to avoid possible bone complications.

Keywords: premature, alkaline phosphatase, phosphorus, osteoporosis, fractures, vitamin D.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad metabólica ósea de la prematuridad (EMOP) se origina cuando la mineralización ósea no alcanza los niveles adecuados para la edad del recién nacido (RN).¹ Su incidencia es de 60% en pacientes con peso menor de 1,000 gramos, encontrándose cambios radiográficos en 10-20% de éstos.²

La mayor parte de la mineralización ósea ocurre entre las semanas 32 y 36 de gestación por paso trans-

placentario.³ Este proceso impulsa un incremento en el crecimiento óseo de 52 y 72% en el segundo y tercer trimestre, respectivamente, lo cual logra una acumulación de 100 a 130 mg/kg por día de calcio.^{3,4} Por lo anterior, un nacimiento pretérmino condiciona deficiencia en los depósitos de calcio y fósforo.

Para conocer el estado del metabolismo óseo de los prematuros, en la actualidad se recomienda llevar a cabo un cribado a todos los RN < 28 semanas de gestación o con un peso al nacer < 1,500 gramos.⁵ El

Correspondencia: Silvia Suárez-Mantilla, E-mail: ssuarez302@gmail.com

Citar como: Suárez-Mantilla S, Pineda A, Mendoza-Rojas VC. Enfermedad metabólica ósea en prematuro. Rev Mex Pediatr. 2024; 91(3): 101-104. <https://dx.doi.org/10.35366/119374>

cribado consiste en realizar pruebas bioquímicas que incluyen la medición de fosfatasa alcalina y el fósforo entre la cuarta y sexta semana de vida extrauterina; sin embargo, es conveniente mencionar que como parte de esta evaluación inicial no se solicitan radiografías debido a su baja sensibilidad para la detección temprana de cambios óseos.⁵

En este reporte, se describe a un paciente pretérmino en quien se detectó incidentalmente EMOP al observarse múltiples fracturas en huesos largos durante un episodio de dificultad respiratoria.

PRESENTACIÓN DEL CASO

RN pretérmino extremo de 28.3 semanas, con peso extremadamente bajo al nacer (600 gramos). Hijo de madre de 21 años, con un embarazo previo al actual. Sus controles prenatales fueron adecuados, con perfil infeccioso negativo. Presenta preeclampsia grave, por lo que se decide terminar el embarazo.

En su periodo de adaptación, el RN desarrolló síndrome de dificultad respiratoria por lo que se administró surfactante pulmonar e ingresa a la unidad de cuidado intensivo neonatal, donde se mantiene con ventilación mecánica invasiva por 35 días. Además, durante 62 días tuvo soporte nutricional parenteral, presentó episodios de sepsis, crisis convulsivas manejadas con fenobarbital, y tuvo cierre farmacológico del ductus arterioso. Se identificó también displasia broncopulmonar, la cual se manejó con esteroide inhalado, diurético de asa por 30 días y citrato de cafeína.

Durante su estancia en cuidados intensivos, y como parte de su evaluación, se llevó a cabo tamizaje de

EMOP, presentando valores de fósforo y fosfatasa alcalina dentro de lo normal de acuerdo con la Academia Americana de Pediatría (AAP),³ los cuales se muestran en la *Tabla 1*, por lo que no se brinda tratamiento. Dos semanas después, en nueva determinación, presenta disminución de los valores por lo que se inició suplementación con vitamina D, así como aumento de calcio y fósforo en la dieta. El manejo fue supervisado por endocrinología pediátrica.

A los 62 días de vida presenta episodio de deterioro respiratorio, por lo que se realiza radiografía toracoabdominal en la que se evidencia disminución de la densidad radiológica ósea con presencia de signos de desmineralización, en particular deshilachamiento de metafisis de húmero (*Figura 1*). Al tomar otras radiografías de las extremidades se evidenciaron múltiples fracturas de huesos largos, con signos de pérdida de línea metafisaria, desmineralización, deshilachamiento, imágenes en cáliz de copa (*Figura 1*).

Dados los hallazgos radiográficos, es valorado por ortopedia y endocrinología pediátrica, quienes consideran que el cuadro corresponde a EMOP, con relación calcio/fósforo 3:1. Se recomienda disminuir los factores de riesgo asociados a la desmineralización, ajustando manejo de vitamina D a 1,000 UI. El paciente evolucionó satisfactoriamente logrando egreso a los 89 días de vida.

En el control ambulatorio a las 24 semanas de vida, el paciente presentaba adecuada ganancia ponderal, parámetros bioquímicos en límites normales (*Tabla 1*), y en las radiografías de huesos largos mostraban discreto ensanchamiento metafisario y curvatura anómalas por fracturas previas (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

La EMOP debe ser considerada como una complicación en los neonatos pretérmino, especialmente en los nacidos antes de las 32 semanas de gestación o con peso muy bajo al nacer. Gracias a la implementación del cribado, se ha conseguido reducir la incidencia de esta enfermedad.⁶ No obstante, la presencia simultánea de factores de riesgo incrementa la probabilidad de que se desarrolle esta condición.

Los factores de riesgo asociados a EMOP incluyen el uso de nutrición parenteral durante más de cuatro semanas, la falta de fortificación de fórmulas, presencia de displasia broncopulmonar, administración de glucocorticoides, diuréticos de asa y anticonvulsivantes como el fenobarbital.^{5,7-9}

Las manifestaciones clínicas aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad, el diagnóstico se basa en

Tabla 1: Seguimiento de los exámenes de laboratorio a partir de la semana 5 de vida extrauterina del paciente.

Semanas de vida	Fósforo (mg/dL)	Fosfatasa alcalina (UI/L)
5	4.1	676
6.5	4.7	1,043
6.8	4.1	1.137
8.8	3.3	980
12.5	4.64	1.638
15	4.1	1.132
24	5.95	481

Valores normales: fosfatasa alcalina > 800 UI/L; fósforo < 4 mg/dL.³

Figura 1:

Evaluación inicial: radiografías de huesos largos. Fractura diafisaria del húmero izquierdo, levemente angulada con esclerosis en el sitio de fractura, angulación metafisaria distal de cúbito y radio izquierdo sugiere fractura no desplazada. Fractura metafisaria distal del fémur izquierdo, levemente angulada. Fractura epifisaria de la tibia y el peroné izquierdo, no desplazada, con esclerosis en el sitio de fractura.

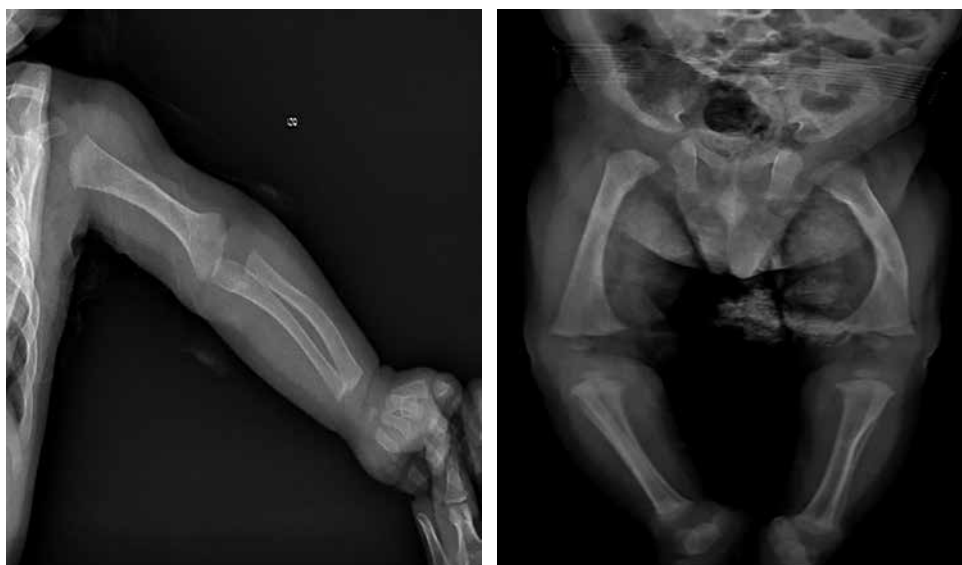


Figura 2:

Evaluación posterior a tratamiento: radiografías de huesos largos. Persiste muy discreto ensanchamiento metafisario, pero mejor al estudio previo. Fémur izquierdo con curvatura anómala secundaria a fractura previa.

criterios bioquímicos; en primera instancia fosfatasa alcalina, fósforo sérico y algunos otros marcadores como parathormona, vitamina D, calcio y fósforo urinario; sin embargo, ninguno es específico de la EMOP.^{5,7}

Los hallazgos radiológicos suelen manifestarse en una etapa tardía, cuando la mineralización ósea ha disminuido entre 20 y 40%.⁵ Por lo tanto, se recomienda solicitar las radiografías de las epífisis distales del radio, cúbito y rodillas para una apropiada evaluación.¹⁰ En presencia de EMOP las imágenes radiográficas revelarán datos de osteopenia, como adelgazamiento de las corticales, alargamiento de la cúpula y aspecto desflechado de las metafisis (apariencia similar a una

copa de champán).¹⁰ Además, puede observarse reducción en el crecimiento óseo longitudinal y la presencia de fracturas óseas; entre las más frecuentes son las costales que se asocian a alteraciones de la mecánica respiratoria.^{5,6,10}

En el caso del paciente que presentamos, se identificaron varios de los factores de riesgo mencionados, los cuales contribuyeron al incremento de la resorción ósea. Esto último ocasiona aumento en los requerimientos energéticos, así como a una disminución en la reabsorción intestinal y aumento en la pérdida renal de minerales.⁸ A pesar de haberse realizado un tamizaje bioquímico temprano, en donde los valores de

fósforo y fosfatasa alcalina estaban dentro de límites normales, dos semanas después el paciente ya tenía valores considerados como de EMOP.³ Como reflexión, se pudo iniciar más tempranamente la administración de vitamina D, dado los múltiples factores de riesgo que tenía nuestro paciente, para evitar el desarrollo de EMOP y los hallazgos radiográficos, los cuales se detectaron de forma incidental.¹¹

Un estudio de cohorte prospectivo realizado en Colombia, en donde se tamizaron a la tercera semana de vida a 58 pacientes < 32 semanas y con peso < 1,500 gramos se encontró una incidencia de 12% de EMOP; el criterio diagnóstico fue de fósforo sérico < 5.6 mg/dL y fosfatasa alcalina > 500 UI/L. Los factores de riesgo que se asociaron a EMOP fueron: peso < 1,160 gramos y mantener nutrición parenteral por más de 24 días;¹² estos datos están en concordancia con el presente reporte. Lin Lü y colaboradores evaluaron marcadores diagnósticos de EMOP encontrando que un nivel de fosfatasa alcalina > 344 U/L constituye un umbral de alerta temprana para la presencia de esta enfermedad en pacientes pretérmino.¹³

En China, se realizó un estudio con 10,801 embarazadas donde se emplearon redes neuronales artificiales para identificar RN con riesgo de EMOP.¹⁴ Se destacó el bajo peso al nacer como principal factor predictivo; el uso de sulfato de magnesio durante el embarazo se señaló como un indicador relevante de EMOP antes del parto, aunque los autores indican la necesidad de continuar con más investigaciones.¹⁴

A pesar de los esfuerzos para implementar métodos de tamizaje de EMOP, aún no se han adoptado de forma universal. Recientemente se publicó que la tasa de implementación durante las semanas cuatro a seis de vida es de 12.9%.⁶ Este hecho destaca la importancia de mejorar la detección temprana de EMOP.^{12,13,15} Esto contribuiría a ampliar el número de pacientes identificados con riesgo de padecer la enfermedad.^{5,6}

REFERENCIAS

1. Osegueda-Mayen JR, Neria-Maguey E, Orozco-Soto LE. Pediátrico criterio. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. *Acta Pediatr Mex.* 2022; 43(4): 253-257. Disponible en: www.actapediatrica.org.mx

2. Schulz EV, Wagner CL. History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(1): 101069. doi: 10.1016/j.siny.2019.101069.
3. Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013; 131(5): e1676-1683. doi: 10.1542/peds.2013-0420.
4. Kumar A, Kaur S. Calcium: a nutrient in pregnancy. *J Obstet Gynecol India.* 2017; 67(5): 313-318. doi: 10.1007/s13224-017-1007-2.
5. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G et al. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front Pediatr.* 2019; 7: 143. doi: 10.3389/fped.2019.00143.
6. Creed PV, Huff KA, Beard K, DiMeglio LA, Stefanescu BM. Metabolic bone disease of prematurity screening and individualized enteral mineral supplementation in high-risk neonates: a quality improvement initiative. *J Perinatol.* 2024; 44(9): 1369-1376. doi: 10.1038/s41372-024-01892-9.
7. Pack AM. The association between antiepileptic drugs and bone disease. *Epilepsy Curr.* 2003; 3(3): 91-95. doi: 10.1046/j.1535-7597.2003.03306.x.
8. Galvis-Blanco SJ, Duarte-Bueno LM, Villarreal-Gómez A, Niño-Tovar MA, Africano-León ML, Ortega-Sierra OL. Enfermedad ósea metabólica del prematuro: revisión de tema. *Rev Méd UIS.* 2022; 35(2): 131-142. doi: 10.18273/revmed.v35n2-2022012.
9. Brado L, Brado L, Matheisl D, Klotz D, Mildenerger E, Kiszun A. A European perspective on metabolic bone disease of prematurity. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2023; 227(03): e30-e31. doi: 10.1055/s-0043-1769231.
10. Argente OJ, Soriano GL. Capítulo 171: *Alteraciones del metabolismo fosfocálcico*. En: Manual de endocrinología Pediátrica. 2a ed. Madrid: Ergon; 2014.
11. Forster C, Hoodbhoy S, Macdougall C, King K, Gooding N, Mak K et al. Practical approach to managing metabolic bone disease of prematurity in the neonatal unit. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2024; 109(3): 143-146. doi: 10.1136/archdischild-2023-326100.
12. Ruiz E, Piamonte DE, Gómez DT, Díaz LA, Pérez LA. Incidence of metabolic bone disease in neonates under 32 gestational weeks at the Hospital Universitario de Santander in Colombia. *Biomedica.* 2024; 44(1): 35-44.
13. Lü KL, Xie SS, Hu Q, Yang ZY, Fan Q li, Liu E et al. Diagnostic markers of metabolic bone disease of prematurity in preterm infants. *Bone.* 2023; 169: 116656. doi: 10.1016/j.bone.2022.116656.
14. Jiang H, Guo J, Li J, Li C, Du W, Canavese F et al. Artificial neural network modeling to predict neonatal metabolic bone disease in the prenatal and postnatal periods. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(1): e2251849. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.51849.
15. Motte-Signoret E, Jlassi M, Lecoq L, Wachter PY, Durandy A, Boileau P. Early elevated alkaline phosphatase as a surrogate biomarker of ongoing metabolic bone disease of prematurity. *Eur J Pediatr.* 2023; 182(4): 1829-1837. doi: 10.1007/s00431-023-04839-y.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.