

## Prevención de la osteopenia del prematuro

NURIA CHAVES CARO Y M. DOLORES ELORZA FERNÁNDEZ  
Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.  
Nuria.chavescaro@osakidetza.net; Mariadolores.elorzafernandez@osakidetza.net

### Introducción

La osteopenia, raquitismo o enfermedad metabólica ósea del prematuro consiste en una mineralización ósea insuficiente de origen multifactorial que afecta principalmente a recién nacidos pretérmino (RNPT) en las primeras semanas posnatales, condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente para su edad gestacional (EG)<sup>1,2</sup>. Debe considerarse en todo RNPT < 1.500 g al nacimiento a partir de las 4 semanas de vida, siendo infrecuente en RNPT > 1.500 g, a menos que haya problemas concomitantes que limiten severamente la nutrición enteral. La identificación del problema y su relación con el metabolismo fosfocálcico (P-Ca) del prematuro ha permitido establecer posibles medidas de prevención de su

aparición. Dado que el diagnóstico de osteopenia establecida se realiza mediante imagen radiológica, que indica ya alteración de la mineralización, en la actualidad, el objetivo para prevenir su aparición es un buen manejo del metabolismo P-Ca en el RNPT.

### Incidencia

Se desconoce la incidencia actual de esta enfermedad debido a los diferentes métodos de detección, la dificultad de interpretación de las pruebas y la constante disminución de esta patología debido a las mejoras en el manejo nutricional y a cambios en la práctica clínica (disminución de paralización y mayor uso de ventilación no invasiva)<sup>3</sup>. Se sabe que la incidencia y la gravedad son inversamente proporcionales a la EG, el peso, el área corporal y la longitud del recién nacido (RN)<sup>2</sup>. Hace 2 décadas se estimaba que un 30% de los RN < 1.500 g y el 50% entre 600-1.000 g sin tratamiento preventivo presentaban esta enfermedad, siendo su incidencia mayor en casos de desnutrición, displasia broncopulmonar (DBP), nutrición parenteral (NPT) prolongada, uso prolongado de diuréticos, así como con la coexistencia de diferentes factores prenatales (lesión crónica placentaria, preeclampsia o corioamnionitis)<sup>1</sup>. A pesar de la mejora en la práctica clínica en esta población, la osteopenia sigue siendo una causa importante de morbilidad en el RNPT<sup>3</sup>.

### Etiopatogenia

La osteopenia del prematuro se produce como consecuencia de una menor disponibilidad de calcio (Ca) y/o fósforo (P) que condiciona una menor mineralización ósea. La acumulación de Ca y P en el organismo se eleva exponencialmente en el tercer trimestre de gestación (a partir de la semana 24), que es cuando se produce una alta tasa de crecimiento intrauterino (80% de contenido corporal), por lo que la necesidad de estos minerales después de nacer es mayor en el RNPT (Ca 120-150 mg/kg/día, P 60-120 mg/kg/día) en relación con el recién nacido a término (RNT)<sup>1</sup>. Se ha comprobado que en el RNPT el contenido mineral óseo es un 25-70% menor

#### Puntos clave

- La osteopenia o enfermedad ósea metabólica del prematuro es consecuencia de la mineralización ósea insuficiente en recién nacidos pretérmino en las primeras semanas posnatales, afectando principalmente a recién nacidos (RN) < 1.500g.
- Las peculiaridades en el metabolismo fosfocálcico del recién nacidos pretérmino (RNPT) conducen a una mayor deprivación de calcio y fósforo en el hueso y como consecuencia a mayores necesidades en el aporte de estos minerales.
- Para evitar la fase establecida de osteopenia radiológica, la prevención se basa en aportes de calcio y fósforo adecuados a las necesidades del RNPT, empleando leche para prematuros o leche materna fortificada.
- Debe realizarse control rutinario de fosfato sérico y actividad sérica de fosfatasa alcalina a las 4-6 semanas de vida en RN < 1.500 g.
- La adecuación del aporte de calcio y fósforo se monitorizará durante su ingreso con niveles de fósforo sérico y actividad de fosfatasa alcalina sérica quincenalmente o semanalmente si existen factores de riesgo asociados.

que en el RNT, con una destrucción ósea mayor a la formación<sup>2</sup>. Además, se absorbe el 50-60% de Ca y el 80-90% del P ingerido<sup>1</sup>. La leche materna (LM), aunque es importante para la salud del RNPT, es pobre en Ca, P y vitamina D e insuficiente para suplir las necesidades durante el crecimiento.

Los mecanismos implicados en la aparición de la osteopenia del prematuro serían:

1. *Déficit de calcio y fósforo* (principal factor predisponente) debido a:

– *Escaso aporte*: dieta baja en minerales, LM no suplementada, uso de fórmulas no especiales para prematuros, excesiva restricción hídrica, NPT prolongada (aporte difícil por la solubilidad de minerales)<sup>2</sup>.

2. *Disminución de la absorción*

– *Pérdida aumentada*: fármacos (caféina, metilxantina, diuréticos de asa, uso prolongado de esteroides), nefropatías perdedoras de P, RN pequeño para su EG (PEG), hijo madre diabética, inmovilización prolongada<sup>2</sup>.

– *Déficit de vitamina D*: niveles adecuados de vitamina D facilitan la absorción intestinal de Ca. Los requerimientos mínimos en RNPT son 400 UI/día, debiendo valorar aquellas situaciones que favorecen un déficit como el aporte o absorción insuficiente de vitamina D, déficit materno o hipocalcemia, uso crónico de difenilhidantoína o fenobarbital que incrementa el metabolismo de 25(OH)D<sub>3</sub>, síndrome colestático (tabla 1).

## Diagnóstico

Hoy en día, debido a la prevención, es menos frecuente encontrar manifestaciones graves de este cuadro:

– *Clínica*: consecuencia de las lesiones óseas, por lo que en general, en la actualidad, no tiene presentación clínica aparente y es detectado por pruebas de laboratorio rutinarias a las 3-12 semanas de vida.

– *Laboratorio*: hipofosfatemia < 3,5-4,0 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l), hipofosfaturia, hipercalciuria y elevación de fosfatasa alcalina sérica (FA). Valores de FA > 8.00 UI/l son preocupantes, especialmente con valores de P sérico inferiores a 4,0 mg/dl (1,3 mmol/l)<sup>2,3</sup>. Es difícil distinguir el aumento normal de la actividad de la FA asociada a la mineralización ósea rápida, del aumento patológico relacionado con la osteopenia, en cuyo caso es necesaria la confirmación radiológica<sup>4</sup>.

– *Diagnóstico por imagen*: la mayoría de los casos, incluso con osteopenia severa, no presentan fracturas en la imagen radiológica, aunque en ocasiones una fractura puede ser la primera señal de la escasa mineralización. El 20-40% que presentan pérdida de mineralización ósea no tiene cambios radiológicos. La densitometría con rayos X de doble energía (DXA) y el ultrasonido cuantitativo son muy poco utilizados<sup>5</sup>. La DXA es el patrón de oro para medir el contenido mineral óseo, pero en la actualidad no está establecido su uso y sigue relegado al ámbito de la investigación<sup>3,5-6</sup>.

**Tabla 1.** Factores de riesgo para el desarrollo de osteopenia del prematuro

Factores de riesgo de osteopenia <sup>1,3,4,12</sup>
<b>Prematuridad (&lt; 27 SG), peso al nacer &lt; 1.000 g, sexo (masculino)</b>
<b>Alimentación</b>
Alimentación enteral tardía, restricción alimentaria
<b>NPT prolongada (&gt; 4-5 semanas), contaminación de aluminio de la NPT</b>
LM no fortificada
Mala tolerancia de fórmulas o LM fortificada con minerales
Medicamentos: corticoides prolongados, diuréticos de asa, metilxantinas
DBP severa bajo tratamiento con diuréticos de asa y restricción hídrica
Historia de NEC
Falta de estimulación mecánica
Sedación y parálisis
Afectados de espina bífida, artrogriposis, osteogénesis imperfecta, síndrome de Bartter, enfermedad de Werdnig Hoffman, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Prader-Willi
Déficit de Vitamina D
LM exclusiva
Déficit materno: raquitismo congénito (infrecuente), hipocalcemia (+ frecuente)
Trastornos renales (osteodistrofia)
Fármacos que aumentan el metabolismo de vitamina D (fenitoína y fenobarbital)
Déficit de seudovitamina D tipo I (ausencia de enzima 1-alfa enzima hidroxilasa) o tipo II (resistencia tisular a 1, 25 (OH) 2 vitamina D
<b>Malabsorción de vitamina D y calcio</b>
Síndrome de intestino corto
Síndrome colestático

DBP: displasia broncopulmonar; LM: Lactancia materna; NPT: nutrición parenteral; SG: semanas de gestación.

## Monitorización

La monitorización del metabolismo P-Ca y el ajuste de los aportes puede ser el mejor mecanismo de prevención. Debe realizarse control rutinario de P sérico y actividad FA a las 4-6 semanas de vida en los pacientes de riesgo: < 1.500 g, ≤ 28 SG, RNPT independiente del peso con NPT > 4 semanas, uso prolongado de diuréticos o esteroides, sepsis, DBP o insuficiencia de vitamina D materna<sup>4,7,8</sup>. Los controles seriados posteriores se realizarán quincenalmente (Ca, P, FA) o semanalmente si existen factores de riesgo asociados (NPT

prolongada o ingesta enteral inadecuada de Ca y P)<sup>1,7,9</sup>. Se monitorizará la curva de FA hasta lograr alimentación enteral exclusiva y se obtengan valores estables<sup>1</sup>. En < 1.500 g esta monitorización debe realizarse una vez dado de alta de la Unidad Neonatal, durante los primeros 6-12 meses de vida conjuntamente con el pediatra de Atención Primaria y la consulta de Neonatología de Prematuros < 1.500 g.

## Prevención

Conociendo los requerimientos adecuados en el RNPT y los factores que pueden alterar el metabolismo P-Ca, para prevenir la osteopenia de la prematuridad tendremos en cuenta:

– *Nutrición parenteral*: disminuir la duración en medida de lo posible. En caso de NPT exclusiva, se deben aportar las concentraciones minerales máximas permitidas.

– *Alimentación enteral precoz* suplementada con Ca y P (relación Ca/P = 2/1) mediante leche de prematuros (LP), LM fortificada (LMF), o remplazar la mitad del volumen necesario de LM por LP si no se dispone de fortificante. Sin fortificante, el aporte mineral y de vitamina D es insuficiente, consiguiendo un aporte similar al conseguido con fórmula para prematuros cuando añadimos este a la LM (tabla 2)<sup>1,3</sup>.

La alimentación con fórmulas para RNT o LM no fortificada puede causar osteopenia en 30-50% de los RNPT de muy bajo peso al nacimiento (MBPN) (< 1.000 g). Por el contrario, el uso de leches específicas para RNPT promueve la mineralización más rápida y precoz<sup>3</sup>. Quedan desaconsejadas como alimentación de rutina el uso de fórmulas especiales como la leche de soja o la fórmula elemental para RNT en esta población, por su aporte insuficiente de Ca y P. En RN PEG < 1.800-2.000 g, se administrará LMF o LP, independientemente de la EG, debido a que la mineralización ósea es menor en esta población<sup>1</sup>. Son necesarias más investigaciones para saber si esta práctica es la adecuada en todos los niños RN < 2.000 g. La fortificación de la LM mejora el crecimiento lineal, aumenta la mineralización ósea y normaliza los niveles séricos de Ca, P, la actividad de la FA y la excreción urinaria de Ca y P<sup>6</sup>. Se continuará con alimentación suplementada (LMF o LP) en todo RNPT hasta alcanzar un peso de 2.000-2.200 g, pudiendo suspenderse la suplementación en caso de que exista buena tolerancia enteral completa, pero se deberá continuar si existe restricción hídrica, persistencia actividad de FA sérica aumentada o signos radiológicos de osteopenia.

– *Suplementos de calcio y fósforo*: administraremos suplementos minerales si la dieta no es adecuada. El aporte de Ca y P es preferible realizarlo a través de LMF o LP, ya que la administración aislada de minerales elementales es menos estable que los fortificantes y además puede no ser suficiente. No obstante, en circunstancias especiales (< 800g, ingreso hospitalario prolongado, P < 4 mg/dl persistente) sin respuesta a LMF o LP se añadirán a la dieta minerales elementales: Ca elemental 40-80 mg/kg/día, P elemental (en forma de P sódico o potásico): 20-45 mg/kg/día y vitamina D 400 UI/día (si las cantidades de Ca y P son las adecuadas y no se necesita mayor dosis).

– *Vitamina D*: se realiza profilaxis de osteopenia con 400 UI/día de vitamina D en los RNPT > 1.500 g, igual que en RNT, desde los 15 días hasta el año de edad corregida (en algunos casos hasta 800-1.000 UI/día)<sup>1,9-11</sup>. Para RNMBP (< 1.500 g), aunque se dispone de pocos datos, se sugiere que la cantidad necesaria de vitamina D es menor (200-400 UI/día) para lograr concentraciones adecuadas de 25-OH-D3. El aporte debe aumentarse a 400 UI/día cuando el peso sea mayor de 1.500 g y se tolere la nutrición enteral completa<sup>1</sup>.

– *Situaciones especiales*: si existe síndrome colestático severo u otras enfermedades crónicas, enterocolitis necrosante con resección de íleon terminal o fracturas secundarias a osteopenia, deberá individualizarse el manejo en el aporte mineral pudiendo necesitar suplementación prolongada con dosis altas de Ca, P y vitamina D o incluso la administración de vitamina D en su forma activa (calcitriol: 1,25-[OH]2D3).

– *Fomentar el uso de ejercicios pasivos diarios* durante 5-10 min favorece el crecimiento y mineralización ósea. Debe evitarse la manipulación y la fisioterapia torácica enérgica en casos de desmineralización importante<sup>1</sup>.

– *Revisión de medicamentos*: evaluar su uso, y si es preciso suspender diuréticos y/o esteroides. En el caso de que esto no sea posible, asociar diurético tiazídico al diurético de asa o administrarlo en días alternos para disminuir la pérdida renal de Ca (aunque los diuréticos tiazídicos no han demostrado prevención en la osteopenia)<sup>3</sup>.

– *Seguimiento en RN < 1.500 g*: al alta hospitalaria, todo RNPT < 1.500 g que no tenga ninguna patología subsidiaria de aporte diferente continuará con suplementos de vitamina D 400 UI/día hasta el año de edad corregida. Se realizará el primer control a la edad a término o al mes de edad corregida y se continuarán controles individualizados según niveles de FA, P y Ca<sup>12</sup>.

**Tabla 2.** Aporte de calcio, fósforo y vitamina D en distintos preparados nutricionales por cada 100 ml<sup>14,15</sup>

	LM transición RNPT (6-10 días)	LM madura RNPT (30 días)	LMF <sup>a</sup>	Fórmula elemental	Fórmula de prematuros <sup>b</sup>
Ca (mg)	24,8-39,2	23,6-34	90-140	38-58	90-116
P (mg)	10,9-19,5	11,2-16,1	45-70	21-39	47-77
Vitamina D (UI)	4	4	100-240	40-60	50-148

LM: leche materna; LMF: leche materna fortificada; LP: leche de prematuro, dada la variabilidad de sus composiciones; RNPT: recién nacido pretérmino.

<sup>a</sup> Se añade 1 g de fortificante por cada 20-25 ml de LM cuando el volumen es de 80-100 cc/kg/día.

<sup>b</sup> Se recomienda revisar la composición específica de cada

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

- Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131:e1676.
- Steven A. Abrams. Calcium and phosphorus requirements of newborn infants [review]. *UpToDate*. Apr. 2013.
- Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *Neoreviews*. 2009;10:e402.
- Visser F, Spruij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants. A systematic review. *Acta Paed*. 2012;101:562-568.
- Catherine M, Harrison, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F272-275.
- Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paed*. 2005;94 Suppl 449:87-92.
- Tinnion RJ, Embleton ND. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Educ Pract Ed*. 2012;97:157-163.
- Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey review of practice. *Acta Paed*. 2008;97:407-413.
- Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paed*. 2007;96:969-974.
- Taylor SN, Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D needs of preterm infants. *Neoreviews*. 2009;10:e590.
- Bhatia J, Griffin I, Anderson D, Kler N, Domellöf M. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant. *J Pediatr*. 2013;162:S48-55.
- Pallás Alonso CR. Seguimiento del recién nacido con peso menor de 1.500 g o menor de 32 semanas de gestación en Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2011;4(2):82-91.
- Dokos C, Tsakalidis C, Tragiannidis A, Rallis D. Inside the «fragile» infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013;10(2):86-90.
- Schanler RJ. Nutritional composition of human milk and preterm formula for the premature infant. *UpToDate*. Feb. 2014.
- Grupo de Nutrición de la SENeO. Narbona E, Uberos J, Armada MI, Closa R, Couce ML, Rodríguez G, Saenz de Pipaon M. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos de muy bajo peso. Barcelona: Ergon; 2013.