



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA OSTEOPENIA DEL RECIÉN
NACIDO PRETÉRMINO**

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autores:

**Cava Guanga, Jessica Alejandra
Paredes Calero, Ricardo Patricio**

Tutor:

Dra. Denny Mabel Carrera Silva

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Nosotros, Jessica Alejandra Cava Guanga, con cédula de ciudadanía 0604170324, y Ricardo Patricio Paredes Calero, con cédula de ciudadanía, 0604236398, autores del trabajo de investigación titulado: **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA OSTEOPENIA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO**, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 04 de julio de 2023.



Jessica Alejandra Cava Guanga

C.I: 0604170324



Ricardo Patricio Paredes Calero

C.I: 0604236398

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA OSTEOPENIA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO, presentado por JESSICA ALEJANDRA CAVA GUANGA, con cédula de identidad número 0604170324, y RICARDO PATRICIO PAREDES CALERO, con cédula de identidad número 0604236398, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 04 de julio de 2023.

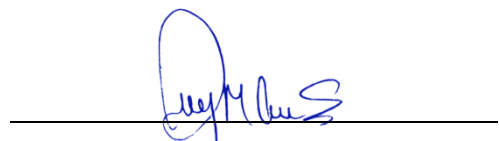
Dr. Ángel Mayacela
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Dayssy Crespo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Denny Carrera
TUTOR

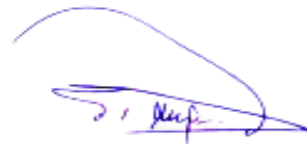


CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA OSTEOPENIA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO, presentado por JESSICA ALEJANDRA CAVA GUANGA, con cédula de identidad número 0604170324, y RICARDO PATRICIO PAREDES CALERO, con cédula de identidad número 0604236398, bajo la tutoría de la Dra. Denny Mabel Carrera Silva; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de sus autores; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 04 de julio de 2023.

Presidente del Tribunal de Grado
Dr. Enrique Ortega



Miembro del Tribunal de Grado
Dr. Ángel Mayacela



Miembro del Tribunal de Grado
Dra. Dayssy Crespo





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 16 de junio del 2023
Oficio N° 44-2023-1S-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente. -

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la **Dra. Denny Mabel Carrera Silva**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0383-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0431-D-FCS-29-05-2023	CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA OSTEOPENIA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO	JESSICA ALEJANDRA CAVA GUANGA RICARDO PATRICIO PAREDES CALERO	5	x	

Atentamente,

0603371907
GINA
ALEXANDRA
PILCO
GUADALUPE

Firmado digitalmente por
0603371907 GINA
ALEXANDRA PILCO
GUADALUPE
Fecha: 2023.06.16
12:30:09 -05'00'

PhD. Alexandra Pilco Guadalupe
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

DEDICATORIA

A mi madre, Amparo, quién con eterno amor, esfuerzo, paciencia y dedicación me ha acompañado de la mano en cada uno de mis triunfos. A mi padre, Carlos quien con su afán de superación, perseverancia y responsabilidad me ha enseñado a conquistar grandes retos. A ellos, gracias por enseñarme el ejemplo de constancia, dedicación y de valentía.

A mi hermano Juan Carlos por su apoyo y amor incondicional durante todo este trayecto, por estar a mi lado en todo momento, pese a los kilómetros de distancia que nos separan. A mis sobrinitas, Emma y Sofía, quienes desde que nacieron han sido mi mayor motivación para superar cualquier obstáculo. A mis abuelitos, Julia, Margarita, Olmedo y Vicente quienes con mucho amor me han aconsejado sabiamente. A mis primas, Allison, Verónica y Shirley, quienes han sido mi apoyo incondicional durante este proceso. A toda mi familia porque con sus consejos me hicieron una mejor persona y de una forma u otra he sentido el apoyo incondicional para cumplir todas mis metas y sueños.

A todas las mascotas que rescaté, que me han ofrecido mucho amor durante mis momentos difíciles y su hermosa compañía en mis noches de desvelo.

Por último, quiero dedicar este trabajo de tesis a mis amigas, Johanna, Katherine, Karen, Silvia y Marina por acompañarme en mis triunfos y también por apoyarme en mis momentos difíciles.

A todos, gracias por ayudarme a cumplir uno de mis más grandes sueños.

Alejandra Cava

Dedico este trabajo de investigación a toda mi familia, esto no sería posible sin todo su amor, paciencia y apoyo. A mis amigos que nunca me han faltado y festejan cada uno de mis logros. Y me dedicó este trabajo a mí mismo porque sé cuánto costó llegar hasta este momento, mi carrera de Medicina me cambió la vida y aunque el camino aún es largo me llena de orgullo saber que mi sueño si se hizo realidad, y que se acercan más metas por cumplir.

Ricardo Paredes

AGRADECIMIENTO

Quiero brindar mi profundo agradecimiento a todo el personal y las autoridades que conforman la Universidad Nacional de Chimborazo, por abrirme las puertas, por acogirme durante 6 años y por ayudarme a hacer este sueño realidad.

A cada uno de los docentes de la Carrera de Medicina quienes con la gran enseñanza de sus conocimientos hicieron que pueda crecer como profesional, gracias a cada uno por la dedicación, el apoyo incondicional, la paciencia y la amistad.

A todas las personas que me ayudaron, Anita y Gabi, quienes han sido mis guías durante la carrera.

A mi querido HECAM, grandioso hospital en donde tuve la dicha de realizar el internado rotativo, y también en donde pude conocer a excelentes profesionales que con su calidez humana me han ayudado enormemente a crecer como profesional y sobre todo como persona.

Finalmente, pero no menos importante, expreso mi más sincero agradecimiento a mi compañero de carrera, de internado y de trabajo de tesis, Ricardo. No pude elegir un mejor amigo para compartir tantas hermosas experiencias.

Alejandra Cava

Agradezco a Dios por permitirme alcanzar mi sueño de ser médico, junto con el apoyo de mis padres quienes me han llevado a ser la persona que soy hoy en día. Mis hermanos que me han demostrado que los sueños y las metas se pueden alcanzar si uno se esfuerza además de brindarme su amor toda mi vida. Mis cuñados que me han brindado su cariño y su respaldo. Paul quien ha sido incondicional y un pilar importante para guiarme este tiempo. Estoy agradecido por aquellos docentes que supieron compartirme sus conocimientos y me hicieron un mejor profesional, por la Universidad que me dio la oportunidad de hacer mi internado en la ciudad de Quito, por el HECAM que me regalo las amistades más leales en los momentos más bonitos y difíciles de mi carrera. Finalmente agradezco a mi compañera de Tesis Ale con quien compartimos 6 largos años de amistad y ahora puedo llamarla colega.

Ricardo Paredes

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA	2
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL.....	3
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.....	4
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	5
DEDICATORIA	6
AGRADECIMIENTO	7
ÍNDICE GENERAL	8
ÍNDICE DE TABLAS.....	10
ÍNDICE DE FIGURAS	11
RESUMEN	12
ABSTRACT.....	13
CAPÍTULO I. INTRODUCCION.....	14
1.1 Planteamiento del Problema	15
1.2 Justificación	15
1.3 Objetivos	16
1.3.1 Objetivo General	16
1.3.2 Objetivos Específicos	16
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
1. ANTECEDENTES	17
2. DEFINICIÓN	19
3. MAGNITUD DEL PROBLEMA/INCIDENCIA	19
4. ETIOLOGÍA	20
5. FACTORES DE RIESGO	21
5.1. GINECO OBSTÉTRICOS.....	21
5.2. NEONATALES	22
5.3. RELACIONADOS CON LA ATENCIÓN DE SALUD	23
6. COMORBILIDADES	26
7. FISIOPATOLOGÍA.....	28

7.1.	Biom mineralización ósea	28
7.2.	Homeostasis del calcio y el fósforo	32
7.3.	Fisiología mineral y ósea materna durante el embarazo.....	33
7.4.	Homeostasis ósea fetal/desarrollo del esqueleto fetal	33
7.5.	Homeostasis ósea neonatal.....	39
7.6.	Homeostasis de calcio en el neonato prematuro	42
8.	SIGNOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	43
9.	DIAGNÓSTICO	44
9.1.	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO	45
9.2.	IMAGEN	48
10.	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	51
11.	PREVENCIÓN.....	54
11.1.	REQUERIMIENTOS MINERALES EN LOS NEONATOS	56
12.	TRATAMIENTO	57
13.	COMPLICACIONES	60
14.	PRÓNOSTICO.....	61
CAPÍTULO III. METODOLOGIA.....		62
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN		64
4.1.	RESULTADOS	64
4.1.1.	Caracterización clínica de la osteopenia del recién nacido pretérmino	64
4.1.2.	Factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de osteopenia en prematuros.....	64
4.1.3.	Comorbilidades que se asocian al desarrollo de osteopenia en pacientes prematuros.....	65
4.1.4.	Etiopatogenia, criterios diagnósticos, tratamiento y complicaciones de la osteopenia en prematuros.....	65
4.2.	DISCUSIÓN	70
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		72
5.1.	CONCLUSIONES	72
5.2.	RECOMENDACIONES	73
BIBLIOGRAFÍA.....		74
ANEXOS		82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Hormonas calciotrópicas y fosfotrópicas en el feto.....	35
Tabla 2: Hormonas calciotrópicas y fosfotrópicas en el neonato	40
Tabla 3: Comparación de Criterios Diagnósticos de Osteopenia del prematuro	48
Tabla 4: Diagnóstico diferencial de la enfermedad metabólica ósea del prematuro.....	51
Tabla 5: Caracterización clínica de la osteopenia del recién nacido pretérmino	64
Tabla 6: Factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de osteopenia en prematuros	64
Tabla 7: Etiopatogenia.....	66
Tabla 8: Criterios diagnósticos	66
Tabla 9: Suplementación de calcio, fosfato y vitamina D en recién nacidos pretérminos con muy bajo peso al nacer	67
Tabla 10: Recomendaciones de nutrición enteral para recién nacidos con muy bajo peso	67
Tabla 11: Ingestas de calcio, fósforo y vitamina D en varias alimentaciones de nutrición enteral a 160 ml/kg por día.....	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1: Circulación de minerales dentro de la unidad feto-placentaria.....	35
Ilustración 2: Ilustración esquemática de los cambios longitudinales en los niveles de calcio, fosfato y hormonas calciotrópicas que ocurren durante el período fetal y neonatal en humanos.....	42
Ilustración 3: 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.....	44
Ilustración 4: 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.....	44
Ilustración 5: Algoritmo de detección para bebés prematuros en riesgo de enfermedad ósea metabólica	51
Ilustración 6: Comorbilidades que se asocian al desarrollo de osteopenia en pacientes prematuros.....	65
Ilustración 7: Tratamiento de acuerdo al estado metabólico del neonato	69
Ilustración 8. Tratamiento no farmacológico.....	69
Ilustración 9 Complicaciones de la osteopenia en prematuros	70

RESUMEN

Introducción: La osteopenia de la prematuridad es una enfermedad sistémica multifactorial. El prematuro se ve privado de la acumulación de calcio y fósforo en el útero que se da durante el tercer trimestre de gestación. Se produce entre la 4 y 6 semanas de vida. Las manifestaciones clínicas son diversas según el grado de desmineralización. La prevención es más importante que el tratamiento, consiste en evitar los factores de riesgo, optimizar la nutrición del recién nacido y la fisioterapia. **Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica para obtener información detallada sobre la caracterización clínica de la osteopenia del recién nacido pretérmino. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica mediante la recuperación de 76 artículos de revistas internacionales en bases de datos como Scielo, Redalyc, Latindex, Scopus, Pubmed, Cochcrane, Medline. **Resultados:** La caracterización clínica de la osteopenia del recién nacido pretérmino, denota que las manifestaciones clínicas inician a partir de las 5-12 semanas de edad, y a su vez pueden tener un segundo tiempo de presentación a partir de los 18 meses hasta los 12 años de edad. Sin embargo, en su mayoría se presenta de forma asintomática. Los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de osteopenia en los prematuros son los factores de riesgo gineco obstétricos como son las reservas deficientes maternas tanto de calcio, fósforo y vitamina D, ciertas afecciones como la preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, corioamnionitis y parto prematuro. Los factores de riesgo neonatales son la prematuridad y el bajo peso al nacer. Los factores de riesgo relacionados con la atención de salud son el uso de ciertos medicamentos como los corticoides y los diuréticos de asa, la nutrición parenteral prolongada y la alimentación con leche materna no fortificada. Las comorbilidades que predisponen al desarrollo de la osteopenia son la enfermedad pulmonar crónica, la displasia pulmonar crónica, la enterocolitis necrotizante, la colestasis neonatal, la ictericia colestásica y la sepsis. **Conclusión:** Se actualizaron los conocimientos relacionados con la etiopatogenia, factores de riesgo, comorbilidades, criterios diagnósticos, tratamiento y las complicaciones de la osteopenia en prematuros ya que esto es un punto clave para llegar al diagnóstico precoz y tratamiento temprano de esta afección.

Palabras claves: Caracterización Clínica; Comorbilidades; Enfermedad ósea metabólica; Factores de riesgo; Hipocalcemia; Hipofosfatemia; Osteopenia; Prematuro.

ABSTRACT

Introduction: Osteopenia of prematurity is a multifactorial systemic disease. The premature infant is deprived of the accumulation of calcium and phosphorus in the uterus that occurs during the third trimester of pregnancy. It occurs between 4 and 6 weeks of life. The clinical manifestations are diverse according to the degree of demineralization. Prevention is more important than treatment, it consists of avoiding risk factors, optimizing newborn nutrition and physiotherapy. **Objective:** To carry out a bibliographic review to obtain detailed information on the clinical characterization of osteopenia in the preterm newborn. **Methodology:** A bibliographic review was carried out by recovering 76 articles from international journals in databases such as Scielo, Redalyc, Latindex, Scopus, Pubmed, Cochcrane, Medline. **Results:** The clinical characterization of osteopenia in the preterm newborn indicates that the clinical manifestations begin from 5-12 weeks of age, and in turn may have a second time of presentation from 18 months to 12 years of age. However, most of them present asymptotically. The risk factors that contribute to the development of osteopenia in premature infants are gynecological and obstetric risk factors such as deficient maternal reserves of calcium, phosphorus and vitamin D, certain conditions such as preeclampsia, intrauterine growth restriction, chorioamnionitis and preterm labor. Neonatal risk factors are prematurity and low birth weight. Risk factors related to health care are the use of certain medications such as corticosteroids and loop diuretics, prolonged parenteral nutrition, and feeding with unfortified breast milk. Comorbidities that predispose to the development of osteopenia are chronic lung disease, chronic pulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, neonatal cholestasis, cholestatic jaundice, and sepsis. **Conclusion:** Knowledge related to the etiopathogenesis, risk factors, comorbidities, diagnostic criteria, treatment and complications of osteopenia in premature infants were updated, since this is a key point to reach early diagnosis and early treatment of this condition.

Keywords: Clinical characterization; Comorbidities; Hypocalcemia; Hypophosphatemia; Metabolic bone disease; Osteopenia; Premature, Risk factors.



Firmado electrónicamente por:
ALISON TAMARA
VARELA FUENTE

Revisado por la docente: Alison Tamara Varela Puente

CI: 0606093904

CAPÍTULO I. INTRODUCCION.

De acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud, se considera prematuro al recién nacido antes de las 37 semanas de gestación. La prematuridad es una de las causas de morbilidad en neonatos en todo el mundo y en Ecuador. (Ortega, N; Vasco, S, 2021) La osteopenia de la prematuridad es un problema común para los recién nacidos prematuros, con bajo peso al nacer y con enfermedades crónicas. Se caracteriza por una reducción del contenido mineral óseo y la mineralización. Se puede observar evidencia radiológica de raquitismo en el 10-20% de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Dada la falta de consenso sobre su definición, se desconoce la incidencia exacta. Se ha estimado que afecta aproximadamente al 23-60 % de los lactantes con muy bajo peso al nacer (<1500 g) y peso extremadamente bajo al nacer (<1000 g). (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

Dada la prevalencia significativa de esta patología en recién nacidos prematuros, la evaluación de rutina del estado mineral óseo depende en gran medida de factores de riesgo, como prematuridad, bajo peso al nacer, uso prolongado de nutrición parenteral, falta de estimulación mecánica y uso de ciertos medicamentos como diuréticos y corticosteroides. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

Hasta las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría de 2013, no había consenso con respecto a su detección. Sin embargo, persiste la falta de datos normativos y ensayos clínicos en esta área y, a pesar de estas recomendaciones, las prácticas de detección de osteopenia están impulsadas en gran medida por la preferencia individual del centro y del médico. Si bien hay muchas pruebas de detección disponibles, elegir cuáles usar a menudo puede ser un desafío. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) En prematuros generalmente se atribuye a la deficiencia de calcio y/o fósforo, generalmente como resultado de una ingesta y/o absorción disminuidas de la madre. Gran parte de la acumulación de calcio y fósforo en el útero ocurre durante el tercer trimestre, los neonatos prematuros se verán privados de estos elementos que son necesarios para una salud ósea óptima. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

Por lo tanto, los bebés prematuros necesitan fórmulas fortificadas especiales o leche materna fortificada. A pesar de estos avances la inmadurez intestinal puede ser un factor limitante

para la absorción óptima de calcio y fósforo, haciendo que las reservas insuficientes de estos minerales sean inevitables en estos pacientes. (Soriano, J; Martín, Y; Pallás, C; García, P; Ginovart, G; Jiménez, A; Loureiro, B; Torres, M.J, 2019)

1.1 Planteamiento del Problema

La osteopenia de la prematuridad, sigue siendo frecuente en la unidad de cuidados intensivos neonatales a pesar de los avances médicos recientes. Se estima que hasta el 60% de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer y el 20% de los recién nacidos con muy bajo peso al nacer tienen enfermedad ósea metabólica de la prematuridad. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) A menudo silencioso, por lo general se presenta con crecimiento deficiente, mayor dependencia del ventilador y fracturas.

Las secuelas clínicas, como la baja estatura, pueden extenderse hasta la edad adulta temprana. No existe un consenso universal en salud sobre la detección, el diagnóstico o el tratamiento de esta patología. La enfermedad a menudo se detecta tardíamente mediante radiografías o de manera incidental en esta población altamente frágil. Por lo que resulta de alto interés estudiar la caracterización clínica de dicha enfermedad, la cual ha sido poco investigada en Ecuador, de esta forma una actualización de los conocimientos sobre este tema brindará a futuro un mejor manejo de los neonatos que padecen de osteopenia y así poder disminuir la incidencia de esta afección.

1.2 Justificación

Justificación teórica

El estudio posibilitó que el equipo de investigadores obtuviera información actualizada sobre la caracterización clínica de la osteopenia en el recién nacido pretérmino así como los factores de riesgo gineco obstétricos, factores de riesgo neonatales y factores de riesgo relacionados con la atención de salud que contribuyen al desarrollo de osteopenia en prematuros, de igual manera acerca de las comorbilidades que se asocian al desarrollo de esta afección, como también la etiopatogenia, criterios diagnósticos, tratamiento y complicaciones de dicha enfermedad.

Justificación práctica

Los autores pudieron poner en práctica estrategias de búsqueda de información científica como fueron el uso de descriptores de salud, uso de operadores booleanos, el manejo y la

búsqueda en bases de datos como: Scopus, Pubmed, Cochcrane, Medline, Scielo, Redalyc, Latindex.

Justificación metodológica

La investigación estuvo relacionada con el método científico a partir de un problema de investigación se definieron objetivos, metodología, se realizó la revisión bibliográfica mediante la cual se obtuvieron resultados, los cuales fueron discutidos, y de esta manera todos estos elementos permitieron llegar a las conclusiones y recomendaciones para dar respuesta al problema de investigación identificado.

Justificación social

Este trabajo será de provecho tanto para beneficiarios directos e indirectos, dentro de los primeros se encuentra el equipo de autores y los médicos que tratan a pacientes con osteopenia de la prematuridad dichos beneficiarios podrán obtener información actualizada sobre este problema de salud, la cual puede ser utilizada en su práctica médica diaria. Los beneficiarios indirectos serán las autoridades competentes en salud que a partir de los resultados de esta investigación pueden comprender la necesidad de crear una guía de práctica clínica que normalice en el país los elementos diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad ósea metabólica de la prematuridad.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

- Realizar una revisión bibliográfica para obtener información detallada sobre la caracterización clínica de la osteopenia del recién nacido pretérmino.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Describir los factores de riesgo gineco obstétricos, factores de riesgo neonatales y factores de riesgo relacionados con la atención de salud que contribuyen al desarrollo de osteopenia en prematuros.
- Describir las comorbilidades que se asocian al desarrollo de osteopenia en pacientes prematuros.
- Actualizar los conocimientos relacionados con etiopatogenia, criterios diagnósticos, tratamiento y complicaciones de la osteopenia en prematuros.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

1. ANTECEDENTES

Dursun, M; Ozcabi, B y Sariaydin, M pertenecientes a la división de Neonatología y Departamento de Pediatría del Hospital Memorial Bahcelievler en Estambul, Turquía, realizaron un estudio acerca de los “Factores que afectan la enfermedad metabólica ósea del prematuro”. El análisis mostró que el riesgo de EOMP disminuyó 0,74 veces con el aumento de la edad gestacional. El riesgo de EOMP aumentó 1,05 veces con el aumento de la duración de la infusión de nutrición parenteral, 0,3 veces con el uso de esteroides posnatales y 4,91 veces con el antecedente de displasia broncopulmonar. (Dursun, M; Ozcabi, B; Sariaydin, M, 2022)

Wang et al, realizaron un metaanálisis acerca de los factores de riesgo para la enfermedad ósea metabólica de la prematuridad, de la búsqueda preliminar se obtuvieron un total de 467 documentos. Se mostró que los factores de riesgo para EOMP incluyen peso al nacer <1000 g, edad gestacional <32 semanas, septicemia, tiempo prolongado de nutrición parenteral, colestasis, retraso del crecimiento intrauterino, mientras que un peso al nacer y edad gestacional adecuadas son los factores protectores de la EOMP. (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)

Rudas, Ángel estudio los factores de riesgo asociados a osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos en el servicio de neonatología intermedios del Hospital Regional Docente de Cajamarca en Perú en el año 2018, en donde se diagnosticaron 42 casos de osteopenia de la prematuridad. Los factores de riesgo fueron restricción de crecimiento intrauterino, uso prolongado de corticoides, uso de diuréticos de asa, uso prolongado metilxantinas, displasia broncopulmonar moderada, enterocolitis necrotizante grado II, presencia de 2 episodios de sepsis. Mientras que los que no fueron considerados factores de riesgo fueron, ser hijo de madre diabética y ser pequeño para la edad gestacional. (Rudas, Á, 2019)

Perrone, M et al en su estudio retrospectivo denominado: “Don’t Forget the Bones: Incidence and Risk Factors of Metabolic Bone Disease in a Cohort of Preterm Infants”. En este estudio se tomaron en cuenta marcadores bioquímicos de diagnóstico, de acuerdo con la concentración sérica de Fósforo (P) y Fosfatasa Alcalina (FA) realizada a los $25,84 \pm 3,45$ días de vida, los sujetos se dividieron en dos grupos: G1 (=52 sujetos) los bebés tenían un

mayor riesgo de EOMP ya que tenían $P \leq 4,5$ mg/dl o $FA \geq 900$ UI/L, mientras que los bebés G2 (=186 sujetos) no tenían un mayor riesgo de EOMP. (Perrone, M; Casirati, A; Stagi, S; Amato, O; Piemontese, P; Liotto, N; Orsi, A; Menis, C; Pesenti, N; Tabasso, C; Roggero, P; Mosca, F, 2022)

Los sujetos G1 tenían menor edad gestacional ($28,53 \pm 1,99$ frente a $29,38 \pm 1,94$ semanas) y peso al nacer ($1019,87$ g $\pm 243,57$ frente a $1162,23$ g $\pm 245,16$). Además, necesitaron un soporte de nutrición parenteral más prolongado ($25,35$ días $\pm 10,51$ frente a $20,54$ días $\pm 13,55$) y ventilación invasiva ($7,46 \pm 9,27$ días frente a $3,41 \pm 10,05$ días). Para comprender mejor las influencias de las principales comorbilidades, analizaron la tasa de enterocolitis necrotizante, colestasis, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro y sepsis en grupos. Determinando que los sujetos G1 presentaron una mayor tasa de displasia broncopulmonar (36,5% vs. 20,4%). De igual manera hubo tendencia a una mayor incidencia de sepsis en el grupo con riesgo de EOMP (55.8% vs. 36.6%). (Perrone, M; Casirati, A; Stagi, S; Amato, O; Piemontese, P; Liotto, N; Orsi, A; Menis, C; Pesenti, N; Tabasso, C; Roggero, P; Mosca, F, 2022)

Huacón, J. y Chango, A. evaluaron a la alimentación con lactancia materna exclusiva como factor de riesgo para osteopenia en prematuros, en su estudio se analizaron 209 prematuros de bajo peso < 1.500 gramos y con edad gestacional < 32 semanas de gestación que fueron alimentados con leche materna o mixta atendidos en las instituciones de salud Hospital Docente Calderón de Quito, Hospital de Los Valles de Quito, Hospital Roberto Gilbert Elizalde de Guayaquil durante el año 2018. Recibieron leche materna exclusiva (n=99; 47,37%), mientras que el (n=110; 52,63%) recibieron lactancia mixta. Se comparó los parámetros bioquímicos que forman parte del perfil de osteopenia entre los prematuros de bajo peso con lactancia materna versus lactancia mixta; los resultados muestran diferencias significativas para todos los parámetros. (Huacón, J; Chango, A, 2018)

Donde para el calcio la media fue de 9,23 mg en lactancia materna y 10,43 mg en mixta; la media del fósforo se ubicó en 2,94 mg en lactancia materna y 4,71 mg en mixta; por último la fosfatasa alcalina presentó promedio de 651,85 UI/L en lactancia materna y 395,51 UI/L en mixta. En cuanto a las características nutricionales se tiene que 83,25% de los prematuros de bajo peso requirieron NPT. Las proporciones de osteopenia fueron de 40,80% en prematuros que utilizaron NPT y de 8,57% en los que no la utilizaron, el uso de NPT es un

factor de riesgo para la osteopenia con 7,35 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad; por último, el uso o no de fortificación presentó significancia donde las proporciones de osteopenia fueron de 7,69% en los prematuros que recibieron y 39,34% en los que no, se evidenció que la fortificación es un factor protector. (Huacón, J; Chango, A, 2018)

Como conclusión del estudio los resultados obtenidos muestran que la lactancia materna presenta el mayor riesgo con 42,62 veces más probabilidad de desarrollar osteopenia con respecto a los prematuros que reciben lactancia mixta. (Huacón, J; Chango, A, 2018)

Chen, W. et al realizaron un estudio en el Hospital Zhangzhou en China con un total de 156 bebés con displasia broncopulmonar, con 52 casos de EOMP y 104 controles. Los análisis revelaron que, entre los factores de riesgo evaluados, restricción de crecimiento intrauterino, peso extremadamente bajo al nacer, volumen de alimentación <80 ml/kg/d al final de la 4.^a semana después del nacimiento, colestasis, sepsis tardía y la aplicación prolongada (> 2 semanas) de diuréticos se asociaron con el desarrollo de EOMP en bebés con DBP. (Chen, W; Zhang, Z; Dai, S; Xu, L, 2021)

2. DEFINICIÓN

La enfermedad ósea metabólica de la prematuridad (EOMP) es una enfermedad sistémica multifactorial afectada por factores nutricionales y biomecánicos. La esencia es la disminución de la mineralización ósea de dichos pacientes en comparación con la densidad mineral ósea de un bebé de tamaño o edad gestacional comparable, es decir que los minerales óseos de los bebés prematuros no son suficientes para el crecimiento y desarrollo óseo normal, lo que puede ir acompañado de cambios bioquímicos sanguíneos como hipofosfatemia, hiperfosfatemia y hallazgos radiológicos de aparición tardía de desmineralización ósea. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

3. MAGNITUD DEL PROBLEMA/INCIDENCIA

Se ha informado que el 55 % de los lactantes con peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) (≤ 1000 gramos de peso al nacer) y el 23 % de los lactantes con muy bajo peso al nacer (MBPN) (<1500 y >1000 gramos) tienen osteopenia. De igual forma, es más frecuente en neonatos menores de 28 semanas de gestación. La incidencia de esta patología en bebés prematuros amamantados es del 40% y en bebés prematuros alimentados con fórmula (con

suplementos orales de calcio y fósforo) es del 16%. A medida que aumenta la proporción de recién nacidos extremadamente prematuros y con PEBN, la incidencia de osteopenia también aumenta. EOMP ocurre en aproximadamente el 50% de los recién nacidos con MBPN y la mayoría de los lactantes con MBPN a las 40 semanas de edad postconcepcional, sin la suplementación adecuada de calcio y fósforo. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

Podría ser más prevalente tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados, ya que cada vez más recién nacidos prematuros enfermos están siendo atendidos con una mayor supervivencia. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

La incidencia de EOMP es difícil de cuantificar exactamente a partir de la literatura, en parte debido a las diferencias en la terminología y en parte debido a las diferencias en los criterios de diagnóstico. La incidencia, cuando se busca evidencia radiológica de raquitismo en recién nacidos prematuros con un peso al nacer inferior a 1000 g, ha disminuido de aproximadamente 50 % en 1987 a aproximadamente 15 % en 2009. Es probable que esta disminución sea secundaria a las mejoras generales en la atención de recién nacidos prematuros, especialmente con la fortificación de la leche materna y el uso de fórmulas específicas para prematuros que proporcionan calcio adicional y fosfato mineral (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019).

4. ETIOLOGÍA

La osteopenia del prematuro es a menudo multifactorial. Existen muy bajos depósitos de calcio y fósforo en el sistema esquelético del prematuro. Ambos deben estar disponibles simultáneamente y en cantidades suficientes para que la mineralización ósea sea adecuada. La ingesta y retención inadecuada de uno de estos minerales, de ambos o de la vitamina D dan lugar a este trastorno. Las causas principales son la mineralización inadecuada e incluyen la restricción del crecimiento intrauterino, la nutrición parenteral (NPT) prolongada (sin fosfato) y la nutrición enteral tardía. Los recién nacidos con una ingesta insuficiente de calcio, fósforo y vitamina D tienen un mayor riesgo de EOMP cuando se someten a períodos prolongados de inmovilización. La aparición de EOMP se produce entre la sexta y decimosexta semana de vida o hacia las 40 semanas de edad corregida, aunque puede pasar desapercibida hasta que se produce una marcada desmineralización (pérdida del 20-40% del contenido mineral óseo). (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020). Se han identificado las distintas causas:

Dentro del útero: Reservas deficientes maternas de Calcio y fósforo, Deficiencia materna de vitamina D, Crecimiento fetal fisiológico acelerado en el tercer trimestre. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

Fuera del útero: Suplementación nutricional inadecuada a la madre lactante (calcio, fósforo, vitamina D). Suplemento insuficiente de calcio, fósforo, vitamina D. Restricción excesiva de líquidos en neonatos con MBPN. Pérdida de calcio urinario (deficiencia de fósforo). Uso de fórmula a término en recién nacidos prematuros. Uso de fórmulas a base de soja o sin lactosa. Colestasis neonatal. Deficiencia hereditaria de pseudovitamina D: tipo 1 (actividad anormal o ausente de la 1- α -hidroxilasa) o tipo 2 (resistencia a la 1,25-dihidroxitamina D en los tejidos). Medicamentos: furosemida, esteroides, metilxantinas, fenobarbital, fenitoína. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

5. FACTORES DE RIESGO

5.1.GINECO OBSTÉTRICOS

- **Pérdida de estrógeno materno:** la disminución del estrógeno materno provoca un aumento de la formación de osteoclastos y resorción ósea. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) En tanto que un ambiente intrauterino con el nivel más alto de estrógeno y calcitonina y el más bajo de hormona paratiroidea (PTH) promueve un alto estado de calcio en la sangre fetal, lo que facilita la estructura ósea y la formación de hueso subcortical y, en consecuencia, conduce a un aumento sostenido y eficiente de la densidad mineral ósea. (Chang, Y; Lin, X; Zhang, R; Liu, X; Tong, X; Chen, P; Feng, Z, 2021)
- **Reservas deficientes maternas de Calcio y fósforo:** si el fósforo para los huesos del feto no se aporta desde la dieta, y dado que las necesidades del bebé que está creciendo son la prioridad, el organismo lo obtendrá de los huesos maternos, por lo que un aporte adecuado asegura una protección de los huesos de la madre. Y a su vez la deficiencia de estos dos minerales puede ocasionar en el feto que exista un déficit de los mismos pudiendo provocar osteopenia en el prematuro. (Vaca, D; Favier, M, 2023)
- **Deficiencia materna de vitamina D, Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU):** La suplementación con vitamina D en mujeres embarazadas reduce el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional, que representan factores de riesgo para EOMP (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019). La deficiencia de vitamina D3 puede conducir a una implantación placentaria deficiente y los cambios en los trofoblastos pueden inducir RCIU. Es posible que la asociación entre RCIU y deficiencia

materna de vitamina D3 conduzca a una disminución de la calcificación ósea intrauterina (Xiao-Ri, H; Can, L; Yuan-Qiang, Y; Pei-Jia, W; Xiang-Hong, C; Yu-Jun, C; Cui-Qing, L; Xiang-Dong, O; Ruo-Bing, S; PAN, W; Yan-Mei, C; Dan, W; Xiao-Yun, Z; Kai-Ju, L; Yong-Hui, Y; Qing-Yi, D; Jin-Tao, H, 2021). El daño crónico a la placenta también puede afectar directamente el transporte de fósforo y también puede provocar el bloqueo de la mineralización ósea. (Mansur, J; Oliveri, B; Giacoia, E; Fusaro, D; Costanzo, P, 2022) (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)

- **Uso de sulfato de magnesio:** El sulfato de magnesio (MgSO₄) es un agente tocolítico que se usa para tratar el trabajo de parto prematuro. MgSO₄ en mujeres con riesgo de parto prematuro disminuye la aparición de parálisis cerebral en la descendencia. La hipocalcemia neonatal es bien conocida después de la terapia materna con MgSO₄ debido a la inhibición de la secreción de PTH por hipermagnesemia. También se han informado cambios óseos en recién nacidos que sugieren alteración de la osificación normal después de la terapia materna con MgSO₄. Por lo tanto, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos recomienda el uso limitado de MgSO₄. No se sabe si los cambios óseos están relacionados con la hipocalcemia neonatal en este contexto y, de ser así, cuál es el mecanismo involucrado. (Tominaga, T; Ikeda, K; Awazu, M, 2022)
- **Insuficiencia placentaria, Preeclampsia, Corioamnionitis, Parto prematuro:** La mayor parte de la transferencia placentaria de calcio y fosfato ocurre en el tercer trimestre de gestación con un pico a las 34 semanas. Las condiciones patológicas que alteran la transferencia placentaria de macro y micronutrientes, como la preeclampsia y la corioamnionitis, se asocian con un mayor riesgo de EOMP en bebés prematuros, y a su vez dichas condiciones pueden llevar a que se produzca un parto prematuro por el peligro que corre la vida tanto de la madre como del bebé. (Faeinza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)

5.2.NEONATALES

- **Prematuridad:** Pérdida de la máxima mineralización en el útero. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) A las 25 a 40 semanas de gestación, la cantidad total de calcio y fósforo acumulado en el feto representa el 80% de la cantidad total de calcio y fósforo en el cuerpo. La tasa promedio de deposición de calcio y fósforo durante este período es de 100-120 mg/kg/día y 50-65 mg/kg/día, lo que puede proporcionar reservas de 20 g de calcio y 10 g

de fósforo para los recién nacidos. Si ocurre un parto prematuro durante este período, el recién nacido puede perder la etapa óptima de obtención de reservas de calcio y fósforo. (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)

- **Bajo peso al nacer:** Asociado a prematuridad. Relacionado con insuficiencia placentaria que resulta en una reducción del transporte placentario activo de minerales en el útero (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019). La acumulación de minerales en los huesos del feto ocurre principalmente en el tercer trimestre, y los bebés prematuros perderán la principal oportunidad de acumulación de minerales. Después del nacimiento, es difícil mantener una ingesta de minerales comparable. (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)
- **Sexo masculino:** Los bebés varones con un desarrollo renal relativamente inmaduro y niveles bajos de estrógeno son más susceptibles a EOMP debido al aumento de la excreción de fósforo tubular renal y la reducción de la reabsorción del mismo. (Chang, Y; Lin, X; Zhang, R; Liu, X; Tong, X; Chen, P; Feng, Z, 2021)

5.3.RELACIONADOS CON LA ATENCIÓN DE SALUD

- **Glucocorticoides:** Reducen la absorción intestinal de minerales. Efecto directo sobre el hueso (aumento de la resorción ósea y reducción de la formación ósea). (Dursun, M; Ozcabi, B; Sariaydin, M, 2022) (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022)
- **Antiácidos:** Reducción de la absorción intestinal de calcio (neutralización del ácido estomacal). (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022)
- **Diuréticos de asa:** aumento de la pérdida renal de calcio (inhibición de la reabsorción de calcio). Pueden afectar la remodelación ósea al reducir la proliferación de osteoblastos, estimular la actividad de los osteoclastos, disminuir la absorción de calcio y aumentar la excreción renal de calcio. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)
- **Metilxantinas:** Las metilxantinas son medicamentos que se usan para tratar el apnea del prematuro, pero además a nivel renal inducen un estado de calciuria, aumentando las pérdidas renales de calcio por la orina, además de que aumenta la producción de osteoclastos y consecuentemente aumenta la resorción ósea en el prematuro. (Rudas, Á, 2019)

- **Fenobarbital y Fenitoína:** el fenobarbital es un barbitúrico de acción prolongada, hipnótico, anticonvulsivo y sedante, categorizado como fármaco de primera línea en el tratamiento de convulsiones neonatales, el uso crónico de este medicamento provoca un incremento en el metabolismo de 25(OH)D3 por lo cual no existen niveles adecuados de vitamina D lo que dificulta la absorción intestinal de calcio. La Fenitoína es un antiepiléptico utilizado en estatus epiléptico en neonatos, dicho fármaco provoca el mismo efecto que el fenobarbital sobre el metabolismo de 25(OH)D3. (Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría, 2020)
- **Nutrición parenteral total prolongada >4 semanas:** Los bebés prematuros a menudo no pueden alimentarse en el período posparto temprano o no pueden lograr una nutrición enteral total a corto plazo, por lo que se requiere nutrición parenteral a largo plazo. Sin embargo, las formulaciones de nutrición parenteral a menudo no brindan un suministro de minerales suficiente o utilizable debido a varios factores, incluida la falta de formulaciones minerales correspondientes, la baja solubilidad de los minerales, el antagonismo mutuo de los nutrientes y la influencia del pH, etc. Por lo tanto, la deposición de calcio y fósforo en el período posparto temprano de los bebés prematuros no puede cumplir con los requisitos de la tasa de crecimiento óseo intrauterino. (Galleti, M, 2019)
Además, hay informes de que la contaminación por aluminio de la nutrición parenteral puede causar EOMP. La contaminación por aluminio de la nutrición parenteral puede provocar una deposición excesiva de aluminio en la superficie de la mineralización ósea, lo que afecta la actividad de los osteoblastos y dificulta la formación de hueso, lo que en última instancia conduce a la osteomalacia. Dado que el aluminio se libera durante la esterilización de las botellas de vidrio, es difícil evitar la contaminación por aluminio de la nutrición parenteral. (Tan, Y; Tsao, P; Chou, H; Yen, T; Chen, C, 2020) Debe hacerse todo lo posible para acelerar la transición de los recién nacidos prematuros que reciben nutrición parenteral a la alimentación enteral. (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)
- **Inmovilización:** Los estímulos para formación ósea ocurren principalmente en el tercer trimestre de gestación por medio de los movimientos fetales activos contra la resistencia de la pared uterina. (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022) Además, debido a su pequeña edad gestacional o la necesidad de ventilación asistida, se encuentran en inmovilización y carecen de estimulación motora, por lo que puede haber riesgo de defectos de mineralización ósea. La desmineralización esquelética en el período

neonatal puede ser el resultado de la inactividad debido a enfermedades del sistema nervioso, neuromusculares o metabólicas sistémicas. (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)

Es por ello que se considera importante la fisioterapia motora en estos pacientes, aunque existen pocos ensayos clínicos aleatorizados, se puede observar que la fisioterapia motora utiliza técnicas que son efectivas en la ganancia de peso, crecimiento, masa muscular y en la prevención del desequilibrio entre la formación y absorción de la matriz ósea en prematuros, teniendo un papel importante en la prevención y tratamiento de la osteopenia de la prematuridad. (Jandta, S; Gerzson, L; De Almeida, C, 2017)

- **Alimentación con leche materna no fortificada:** La leche materna (LM), resulta de gran importancia para la salud del recién nacido prematuro, sin embargo, es pobre en Ca, P y vitamina D e insuficiente para suplir las necesidades durante el crecimiento. Por lo tanto, es recomendable la fortificación de la LM ya que mejora el crecimiento lineal, incrementa la mineralización ósea y regula los niveles séricos de Ca, P, la actividad de la Fosfatasa Alcalina y normalización de la excreción urinaria de Ca y P. De igual manera el uso de fórmula a término en recién nacidos prematuros es considerado un gran factor de riesgo ya que su aporte no puede complementar las necesidades del neonato pretérmino. (Huacón, J; Chango, A, 2018; Chaves & Elorza, 2014)

El contenido de vitamina D de la leche materna es de solo 25-50 UI/L. La lactancia materna adecuada no fortificada (180-200 ml/kg/día) proporciona solo un tercio de la adquisición intrauterina de calcio y fósforo en fetos de la misma edad gestacional, por lo que el contenido de calcio y fósforo de la leche materna no cumple con los requisitos de mineralización ósea de recién nacidos prematuros. Los estudios han demostrado que la incidencia de EOMP en lactantes prematuros, que deben tener indicaciones de fortificación, es del 40 % debido a la lactancia materna exclusiva, mientras que la incidencia de EOMP en lactantes prematuros alimentados con fórmula para prematuros es solo del 16 %. (Rocha, G; Guimarães, H; Pereira-da-Silva, L, 2021)

Los resultados de una encuesta multicéntrica en China mostraron que las incidencias de EOMP en bebés prematuros (menos de 32 semanas de edad gestacional) fueron 27,8 % en la lactancia materna exclusiva, 19,4 % con leche materna fortificada, 13,4 % con fórmula para prematuros y 21,8 % en grupos de alimentación mixtos. La incidencia de EOMP aumentó con el uso de fórmula para lactantes a término u otra leche especialmente

formulada, que no están fortificadas con calcio, fósforo y vitamina D. (Karpen, H, 2017) (Chang, Y; Lin, X; Zhang, R; Liu, X; Tong, X; Chen, P; Feng, Z, 2021)

- **Dosis suplementarias más bajas de Ca y P en el período posnatal (en comparación con el período intrauterino):** El prematuro debe continuar recibiendo leche humana fortificada después del alta para satisfacer sus necesidades energéticas y para promover el crecimiento, ya que el aporte de calcio y fósforo es insuficiente para cubrir sus necesidades solo con el uso de leche materna. La cantidad de fortificación de la leche materna o la densidad calórica de la fórmula para bebés prematuros se debe ajustar a 22 kcal/onza justo antes del alta. La necesidad de una fortificación adicional debe basarse en el proceso de la enfermedad del lactante, el aumento de peso y el historial de osteopenia de la prematuridad. (Huacón, J; Chango, A, 2018)

Los requisitos de nutrientes exactos para el prematuro con osteopenia aún no se han determinado, pero está claro que el prematuro sigue teniendo una gran necesidad de energía al momento del alta que debe cumplirse. Una revisión sistemática mostró una mejoría en el crecimiento de RN prematuros alimentados con leche materna fortificada al momento del alta. De acuerdo con el Comité de Nutrición de la AAP, la fortificación con leche materna o el uso de fórmulas para RN prematuros deben continuar hasta los 9 meses de edad para satisfacer las necesidades adicionales de vitaminas, minerales y calorías de los RN que nacen prematuramente. (Huacón, J; Chango, A, 2018)

- **Suplementos excesivos de fosfato:** este exceso de fosfato en los suplementos neonatales puede provocar un desequilibrio en la proporción de calcio a fosfato que resulta en hiperparatiroidismo secundario y reabsorción ósea. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) Se requiere una ingesta adecuada de fosfato a través de la nutrición parenteral para asegurar una alta ingesta de calcio, reducir los niveles de fosfatasa alcalina en el primer mes y prevenir la EOMP del hiperparatiroidismo, con el fin de que los hallazgos de rayos X en los bebés con muy bajo peso al nacer mejoren con los controles futuros. (Motokura, K; Tomotaki, S; Hanaoka, S; Yamauchi, T; Tomotaki, H; Iwanaga, K; Kawai, M, 2020)

6. COMORBILIDADES

- **Enfermedad pulmonar crónica/Displasia broncopulmonar (DBP):** Dichas afecciones provocan mayores requerimientos de energía que comprometen el suministro de minerales a los huesos. Así mismo es necesario un mayor uso de glucocorticoides y diuréticos de asa. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) El uso de diuréticos y esteroides en lactantes

con displasia broncopulmonar se ha considerado como un factor de riesgo de EOMP debido al aumento de la excreción renal de calcio por los diuréticos y los efectos supresores de los esteroides sobre la formación ósea. (Chen, W; Zhang, Z; Dai, S; Xu, L, 2021) (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)

Los pacientes con displasia broncopulmonar tienen un crecimiento óseo subóptimo y tienen una mayor incidencia de EOMP. Es necesario mejorar aún más la monitorización del crecimiento, el estado óseo y la optimización de la ingesta nutricional, especialmente en los recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar. (Gaio, P; Verlato, G; Daverio, M; Cavicchiolo, M; Nardo, D; Pasinato, A; de Terlizzi, F; Baraldi, E, 2017)

- **Enterocolitis necrotizante:** esta enfermedad va a requerir períodos prolongados de nutrición parenteral. Al existir una inadecuada función intestinal provocara absorción de minerales deficiente. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) Además se requiere sedación, ambos factores de riesgo para osteopenia. Los pacientes tienen dificultad para absorber el calcio y el fósforo, lo que predispone que a una resorción ósea para mantener niveles plasmáticos adecuados de calcio. (Duchon, Barbian, & Denning, 2021) (Rudas, Á, 2019)
- **Colestasis neonatal/Ictericia Colestásica:** La colestasis está relacionada con la reducción de la absorción de vitamina D. Los bebés prematuros tienden a tener niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D. Esto es especialmente cierto en los bebés prematuros que nacen con una edad gestacional de <32 semanas. La colestasis puede aumentar la bilirrubina, los ácidos biliares, el ácido litocólico, etc. La bilirrubina y los ácidos biliares tienen un efecto negativo sobre la función de los osteoblastos. Ruiz-Gaspà S et al. informaron que la bilirrubina y el suero de pacientes con ictericia tenían efectos nocivos sobre la proliferación y mineralización de osteoblastos humanos primarios. (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)

La viabilidad de la generación de osteoblastos humanos. El ácido litocólico puede interferir con la absorción de la vitamina D como un análogo de la vitamina D. (Feldman & Sokol, 2020)

- **Sepsis:** Es causada principalmente por la interacción entre el sistema inmunológico y el sistema esquelético. La exposición a lipopolisacáridos puede causar pérdida ósea, lo que puede deberse a la activación de las células B y las células T que pueden regular la resorción ósea. Además, el tratamiento de la sepsis también prolongará el uso de la nutrición parenteral y aumentará el riesgo de EOMP. Debemos adoptar procedimientos estrictos de higiene,

minimizar las intervenciones invasivas y complementar los probióticos en el parto prematuro de la lactancia materna exclusiva para prevenir la sepsis. (Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L, 2022)

La sepsis en los prematuros produce un incremento de las necesidades metabólicas e intolerancia oral, que genera que tanto el aporte de minerales sea insuficiente y que las reservas de estos disminuyan, produciendo una desmineralización ósea en estos pacientes; por lo que a mayor números de episodios de sepsis, el prematuro estará mayor tiempo en ese estado catabólico, lo que incrementaría el riesgo de osteopenia de la prematuridad en estos pacientes. (Soibermann, R; Silveira, R, 2019) (Rudas, Á, 2019)

7. FISIOPATOLOGÍA

7.1. Biomineralización ósea

La función metabólica más notable del hueso es el almacenamiento de minerales, particularmente de calcio y fosfato, ya que el 99% del calcio en el cuerpo se encuentra en el esqueleto. Por peso, ~70% del hueso es mineral y 30% es orgánico. La composición de la fase mineral es de alrededor del 95% hidroxapatita, un cristal altamente organizado de calcio y fosfato, y otros iones (como sodio, magnesio, fluoruro y estroncio). La fase orgánica (también conocida como osteoide) está compuesta en un 98% por fibras de colágeno, así como por otros elementos que no contienen colágeno, como glicoproteínas y proteoglicanos y son los elementos más abundantes de la matriz ósea. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Kovacs, C; Ward, L, 2020) (Ryan, B; Kovacs, C, 2021)

La mineralización esquelética es un proceso biológico regulado, que ocurre en dos pasos. El primero es rápido y se denomina mineralización primaria, involucra la deposición de sales amorfas de fosfato de calcio. El segundo es lento, llamado mineralización secundaria, contribuye con ~50% del contenido mineral final de la matriz ósea y se caracteriza por una maduración progresiva del mineral hacia la hidroxapatita. Se ha sugerido que el proceso de la mineralización ósea podría ser iniciado por vesículas de matriz, las pequeñas vesículas extracelulares derivadas de osteoblastos y condrocitos. (Ryan, B; Kovacs, C, 2021)

La mineralización requiere múltiples factores, incluido un suministro adecuado de iones minerales (es decir, fosfato y calcio), la eliminación regulada de inhibidores de la mineralización y la presencia de colágeno fibrilar. (Kovacs, C, 2015)

Los principales reguladores del metabolismo mineral y la biomineralización: hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, vitamina K, factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y fosfatasa. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

- **Calcio**

Un suministro adecuado de calcio y vitamina D es esencial para el crecimiento y desarrollo óseo normal en niños y adolescentes. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

- **Fosfato**

El fosfato se mantiene dentro de un estrecho rango de concentración en el suero. Mantener un nivel adecuado de fosfato es necesario para el desarrollo normal de la placa de crecimiento, debido a la apoptosis dependiente de fosfato de los condrocitos hipertróficos. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

El aumento de las concentraciones séricas de fosfato conduce a una mayor producción local de ácido lisofosfatídico, que estimula la producción de FGF23 en el hueso. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

- **Magnesio**

El magnesio corporal total se divide en 3 compartimentos principales del cuerpo: 65% en los huesos; 34% en espacio intracelular y 1% en líquido extracelular. Sin embargo, el magnesio no forma una parte esencial de la estructura reticular de hidroxapatita del hueso, pero proporciona cierto apoyo a la estructura ósea en la superficie reticular. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020) El magnesio presente en el hueso contribuye un poco a su reserva de plasma. El Mg plasmático suele existir en 3 formas: Mg libre en forma de ión (55%); unido a proteínas plasmáticas (30%) y formando complejo con fosfato y oxalato (15%). La concentración sérica de magnesio está estrictamente regulada en el rango de 1,5 a 2,8 mg/dl en todos los grupos de edad, incluso en recién nacidos prematuros. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

- **Hormona paratiroidea (PTH)**

La PTH, que es secretada por las glándulas paratiroides. Tiene varias funciones:

- Controla la regulación de los niveles de calcio en la sangre. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)
- Aumenta la reabsorción renal de calcio y, durante un período más prolongado de horas a días, aumenta la resorción ósea osteoclástica y la liberación de FGF23 de los osteoblastos y osteocitos maduros. (Kovacs, C; Ward, L, 2020)
- Estimula la conversión renal de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) en 1,25(OH)2D o calcitriol, probablemente durante varias horas, lo que a su vez da como resultado un aumento de la absorción intestinal de calcio y fosfato. (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

La PTH actúa de manera coordinada sobre los tejidos diana para aumentar la concentración de calcio extracelular y viceversa cuando se suprime la liberación de PTH. Los principales sitios de acción de la PTH son los riñones, los huesos y el intestino. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

- **Vitamina D**

Importante regulador de la homeostasis del calcio y el fosfato. Es sintetizada en la piel tras la exposición a la luz ultravioleta, la vitamina D (colecalfiferol) sufre una primera hidroxilación en el hígado, que genera 25 hidroxivitamina D (calcifediol). Luego, el calcifediol sufre una segunda hidroxilación por la 25hidroxivitamina D1 α hidroxilasa en el riñón, lo que genera el metabolito activo calcitriol. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

El último paso es estimulado por la PTH, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 y la baja ingesta de calcio o fosfato, o las bajas concentraciones extracelulares de calcio o fosfato. Al promover concentraciones extracelulares óptimas de calcio y fosfato, el sistema de vitamina D asegura la mineralización del hueso recién depositado y de la matriz cartilaginosa hipertrófica. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

El calcitriol, metabolito activo de la vitamina D:

- Estimula el transporte transepitelial intestinal de calcio y fosfato de la dieta, a través de mecanismos genómicos y no genómicos. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)
- Estimula la captación de calcio de la luz intestinal, la transferencia de la membrana apical a la membrana baso lateral y la extrusión de calcio en la sangre a través de un

proceso mediado por ATP. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Kovacs, C, 2015)

- Estimula la resorción ósea que actúa aumentando la expresión y producción del factor de activación y diferenciación de osteoclastos RANKL por parte de los osteoblastos. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)
- Regula la diferenciación y la función de los osteoblastos al interactuar con la señalización de WNT82. Así, al movilizar el calcio y el fosfato del intestino y del hueso, el calcitriol aumenta las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato a niveles sobresaturados, lo que permite la mineralización del cartílago y el hueso hipertrófico. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)
- Estimula la diferenciación de osteoblastos y acelerando la producción de vesículas de matriz madura, que están involucradas en el inicio del proceso de calcificación. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)
- Estimula la producción por parte de los osteoblastos de una variedad de proteínas de matriz no colágenas diferentes importantes en la promoción o inhibición de la mineralización (activina A, osteopontina y la osteocalcina). (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

- **Vitamina K**

La vitamina K1 y la vitamina K2 son cofactores de un resto carboxilo postraduccional que se agrega a residuos de glutamato unidos a proteínas, a través de un mecanismo llamado gamma carboxilación. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Kovacs, C, 2015)

La gamma carboxilación de los residuos de glutamato (ácido carboxiglutámico o residuos de Gla) es necesaria para la actividad de la protrombina, al proporcionar un sitio de unión al calcio involucrado en la cascada de la coagulación. Al menos otras 17 proteínas contienen residuos de Gla dependientes de la vitamina K, entre ellos la osteocalcina. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

La proteína Gla de la matriz extrahepática dependiente de la vitamina K, sintetizada por las células del músculo liso vascular, es un inhibidor muy potente de la calcificación arterial y de los tejidos blandos. La sobreexpresión de la proteína Gla de la matriz en la placa de

crecimiento inhibe la calcificación del cartílago y la osificación endocondral. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

La osteocalcina es el componente no colagenoso más abundante en la matriz mineralizada del hueso. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

La forma completamente carboxilada de osteocalcina inhibe la calcificación. Mientras que la forma infracarboxilada de la osteocalcina parece regular el metabolismo energético y la función reproductiva. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

El déficit de vitamina D se asocia con deterioro de la mineralización del cartílago y del hueso, mientras que el déficit de la vitamina K predispone a las calcificaciones arteriales y de los tejidos blandos. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

- **Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF 23)**

Es producido principalmente por osteoblastos y osteocitos en el hueso fetal. (Kovacs, C; Ward, L, 2020) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020) Es la hormona reguladora del fósforo y ayuda a mantener una concentración adecuada de fósforo a nivel de la superficie ósea, lo que permite la acumulación adecuada de minerales. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020) Las concentraciones de FGF23 intacto en la sangre del cordón umbilical humano han oscilado entre valores bajos e idénticos a los valores maternos. (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

- **Fosfatasa Alcalina**

La fosfatasa alcalina tisular no específica hidroliza pirofosfato, que es un inhibidor de la mineralización. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

7.2.Homeostasis del calcio y el fósforo

La secreción de la hormona paratiroidea (PTH) de las glándulas paratiroides aumenta en respuesta a las bajas concentraciones séricas de calcio (Ca^{2+}). Dentro de las células óseas, la PTH estimula a los osteoblastos para que formen hueso, indirectamente a los osteoclastos para que reabsorban el hueso y aporten calcio y fosfato en la circulación, y actúa sobre los osteocitos para estimular la liberación de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23).

Dentro de los túbulos renales, la PTH aumenta la reabsorción de calcio y la excreción renal de fosfato, y el FGF23 también estimula la excreción renal de fosfato. FGF23 actúa indirectamente en los intestinos al controlar el nivel de calcitriol, pero también podría tener acciones directas para regular la expresión de la proteína transportadora de fosfato dependiente de sodio 2B (NPT2B). Dentro de los intestinos, el calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato. La integración de estos reguladores incluye que la PTH aumenta la liberación de FGF23 y aumenta los niveles de calcitriol, mientras que el FGF23 tiene efectos opuestos para inhibir la PTH y disminuir el calcitriol. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

7.3.Fisiología mineral y ósea materna durante el embarazo.

Durante el embarazo ocurre la duplicación de la absorción intestinal fraccionada de calcio y otros minerales, que proporciona lo que el bebé necesita durante su desarrollo. Este aumento es impulsado en parte por un aumento de dos a tres veces en calcitriol. (Ryan, B; Kovacs, C, 2021)

La fuente de calcitriol son los riñones maternos y no la placenta. La producción renal de calcitriol es estimulada por factores como estradiol alto, PTHrP, prolactina, lactógeno placentario y posiblemente otros factores, no es estimulada por la PTH ya que esta se suprime durante el embarazo. Se absorbe más calcio del necesario, por lo general conduce a un aumento de la excreción renal de calcio que alcanza el rango hipercalcémico (hipercalcemia por absorción). (Ryan, B; Kovacs, C, 2021)

Se produce hipercalcemia en la primera mitad del embarazo con ese mineral probablemente almacenado en el esqueleto materno, que luego se reabsorbe en la segunda mitad del embarazo, de modo que la masa ósea materna no sufre cambios netos o, como máximo, una pequeña pérdida al final del embarazo. En general, la mayor parte del calcio que se encuentra en el esqueleto fetal a término se absorbió de la dieta materna durante el embarazo. Las mamas y la placenta son fuentes de PTHrP en la circulación materna, mientras que el aumento de estradiol se origina en la placenta. (Ryan, B; Kovacs, C, 2021)

7.4.Homeostasis ósea fetal/desarrollo del esqueleto fetal

El feto tiene una mayor tasa de crecimiento esquelético que un recién nacido, especialmente durante el último trimestre. Esto se debe a que el esqueleto fetal experimenta un crecimiento longitudinal y una acumulación de minerales muy rápidos. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Kovacs, C; Ward, L, 2020). El calcio y el

fosfato se mantienen en niveles ~ 0.5 mmol/l más altos en la sangre del cordón umbilical que los valores normales (hipercalcemia fisiológica) en adultos para facilitar la mineralización y reducir la probabilidad de hipocalcemia después del nacimiento. (Kovacs, C; Ward, L, 2020) En promedio, 30 g de calcio y 20 g de fosfato se depositan en el esqueleto fetal a término, y el 80% de esa acumulación ocurre durante el tercer trimestre. Esta acumulación corresponde a una tasa general de acumulación de calcio de 100 a 150 mg/kg por día y una tasa de acumulación de fosfato de 50 a 65 mg/kg por día. Para un feto de tamaño promedio, la acumulación de calcio aumenta de 60 mg por día en la semana 24 a 300–350 mg de calcio por día entre las semanas 35 y 40 de gestación. A su vez, la acumulación de fosfato aumenta de 40 mg por día en la semana 24 a 200 mg por día durante las últimas 5 semanas de gestación. El volumen óseo aumenta muy notablemente con la edad gestacional avanzada debido a la remodelación ósea y al aumento de la formación ósea; la tasa de engrosamiento trabecular es 240 veces mayor en el feto que en los niños, y la actividad de los osteoblastos aumenta exponencialmente (lo que implica el 80 % de la acumulación de minerales) durante las semanas 24 a 37 de gestación. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

En el feto, el calcio sérico se mantiene entre 0,3 y 0,5 mM/ L por encima del nivel materno, el fósforo sérico se mantiene alrededor de 0,5 mM/ L más alto en comparación con los niveles maternos. Este es importante para el desarrollo del hueso endocondral, ya que juega un papel importante en la apoptosis de los condrocitos y la formación de osteoide. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

El magnesio sérico se mantiene a solo 0,05 mM/L más alto en comparación con los niveles maternos. Este mineral resulta importante para la síntesis de biomacromoléculas (ADN, ARN y proteínas), el desarrollo de la matriz ósea, la producción de energía y la función nerviosa y muscular. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

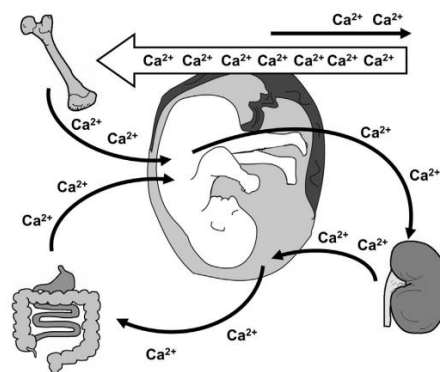
La concentración de minerales séricos está regulada principalmente por la PTH y la PTHrP en el feto. La circulación fetal se caracteriza por altos niveles de PTHrP, calcitonina, calcio, fósforo y magnesio y bajos niveles de PTH, vitamina D, calcitriol y esteroides sexuales. (Kovacs, C, 2015) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

7.4.1. Circulación de minerales dentro de la unidad feto-placentaria.

El principal flujo de minerales se produce a través de la placenta y a través de la circulación fetal hacia el hueso; sin embargo, algunos minerales regresan a la circulación materna (reflujo). (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

Los riñones fetales filtran la sangre y excretan minerales en la orina, que a su vez constituye gran parte del líquido amniótico. Este líquido se traga y su contenido mineral se puede absorber, restableciéndolo así a la circulación. El eje renal-amniótico-intestinal es probablemente un componente menor para la homeostasis mineral fetal. El flujo neto de mineral es hacia el hueso, parte del mineral se reabsorbe del esqueleto en desarrollo para volver a entrar en la circulación fetal. Si la liberación placentaria de minerales es deficiente, se produce hiperparatiroidismo fetal secundario, que reabsorbe minerales del esqueleto fetal, reduce el contenido mineral esquelético y puede causar fracturas en el útero o durante el parto. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

Ilustración 1: Circulación de minerales dentro de la unidad feto-placentaria



Nota: Kovacs C y Ward ^L (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

Se ha comprobado que las funciones de la PTH, el calcitriol y el FGF23 son casi inexistentes durante el desarrollo fetal. La circulación fetal se caracteriza por concentraciones bajas de PTH y calcitriol, y concentraciones normales a moderadamente bajas de FGF23. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Ryan, B; Kovacs, C, 2021) La paratiroides expresa CaSR, que suprime la secreción de PTH en respuesta a las altas concentraciones séricas de calcio. (Ryan, B; Kovacs, C, 2021)

Tabla 1: Hormonas calciotrópicas y fosfotrópicas en el feto

Hormona	Características
---------	-----------------

PTH (Paratohormona)	<ul style="list-style-type: none"> • Se produce a partir de las 10 semanas de gestación • CaRS (Receptor sensible a calcio): suprime la síntesis y la liberación de esta hormona • Hipocalcemia materna crónica (por hipoparatiroidismo) o hipocalcemia aguda: estimula la síntesis y liberación de PTH • No atraviesa la placenta
Calcitriol	<ul style="list-style-type: none"> • Los riñones fetales son la principal fuente de calcitriol, concentración de calcitriol es mayor en la arteria umbilical que en la vena umbilical • Se mantiene en niveles bajos debido a la supresión de su síntesis por el calcio sérico alto, el fósforo alto y la PTH baja • FGF23 puede contribuir a mantener bajo el calcitriol en la sangre fetal al inhibir 1a-hidroxilasa y estimulante 24-hidroxilasa • En placenta: 1a-hidroxilasa = convierte 25OHD en calcitriol 24-hidroxilasa = cataboliza 25OHD y calcitriol en formas inactivas
PTHrP (Proteína relacionada con la hormona paratiroidea)	<ul style="list-style-type: none"> • Circula entre 2 y 4 pmol/L, o hasta 15 veces más que la PTH (niveles altos) • Tiene un papel clave en la homeostasis mineral: regula el metabolismo óseo fetal y estimula el transporte de calcio placentario • Cumple funciones tanto paracrinas como endocrinas en el feto • Diversos tejidos fetales expresan PTHrP, pero la placenta y las paratiroides fetales son las fuentes más probables de la misma en la circulación fetal. • La PTHrP derivada de la madre no atraviesa la placenta.
FGF23 (Factor de crecimiento de fibroblastos 23)	<ul style="list-style-type: none"> • Producido principalmente por osteoblastos y osteocitos en el hueso fetal. • Las concentraciones en su forma intacta oscilan entre valores bajos e idénticos a los valores maternos en la sangre del cordón umbilical humano • Hormona reguladora del fósforo, mantiene una concentración adecuada de fósforo a nivel de la superficie ósea, lo que permite la acumulación adecuada de minerales. Disminuye los niveles de fósforo sérico • Contribuye a mantener bajo el calcitriol en la sangre fetal al inhibir 1a-hidroxilasa y estimulante 24-hidroxilasa.
Calcitonina	<ul style="list-style-type: none"> • Se vuelve detectable dentro de estas células C en la semana 15. • Circula aproximadamente el doble del nivel materno en los fetos humanos posiblemente debido a la alta concentración de calcio en la sangre fetal. • No atraviesa la placenta
Esteroides sexuales	<ul style="list-style-type: none"> • El estradiol y testosterona, son hormonas calciotrópicas posnatales.

	<ul style="list-style-type: none"> • La hormona luteinizante y la hormona estimulante del folículo son producidas por la hipófisis embrionaria a las 5 semana. • Estas gonadotropinas y la gonadotropina coriónica (que se origina en la placenta) hacen que las células de Leydig de los testículos produzcan testosterona, mientras que los ovarios y las glándulas suprarrenales de ambos sexos producen cantidades insignificantes. • Los ovarios, los testículos y las glándulas suprarrenales producen muy poco estradiol hasta el final de la gestación.
--	--

Nota: (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

El alto nivel de calcio en la sangre fetal puede ser establecido por un nuevo receptor sensible al calcio (aparte del conocido CaSR), que regula la liberación de PTHrP de la placenta y posiblemente de otros tejidos fetales. En ausencia de PTHrP, el calcio sérico cae, pero luego se mantiene en el nivel normal del adulto a través de las acciones normales de CaSR para regular la PTH. (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

a) Reabsorción y excreción renal de minerales y líquido amniótico

La placenta cumple las funciones que tienen los riñones postnatales, incluyendo la importación y exportación de líquidos y minerales, y la síntesis de calcitriol. La placenta transporta activamente calcio, fósforo y magnesio en contra de gradientes de concentración y electroquímicos. El mineral que se excreta en la orina se convierte en parte del líquido amniótico que se ingiere (autofagia), se absorbe y, se recicla. (Kovacs, C; Ward, L, 2020) (Ryan, B; Kovacs, C, 2021) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

b) Absorción intestinal de minerales

La placenta es el órgano de suministro de minerales durante el desarrollo fetal, por lo que los intestinos fetales son relativamente poco importantes para la homeostasis mineral fetal. (Kovacs, C, 2015) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

c) Transporte de minerales placentarios

Los trofoblastos expresan muchos de los genes y proteínas que intervienen en la absorción intestinal de calcio y la absorción de fósforo. Los trofoblastos también expresan PTHrP, el receptor de PTH, VDR (receptor de Vitamina D), 1 a-hidroxilasa, calcitonina y el receptor de calcitonina. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

El transporte de calcio comienza con la apertura de los canales de calcio en las membranas basales que miran hacia la madre que llevan el calcio a los trofoblastos. El calcio es

transportado por proteínas (como la calbindina-D9k) intracelularmente a la membrana basal de la cara fetal, desde donde el Ca²⁺-ATPasa bombea activamente calcio a la circulación fetal. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

d) Formación, mineralización y remodelación del hueso endocondral

En la octava semana de gestación se forma un molde cartilaginoso para el esqueleto endocondral. Entre las semanas 8 y 12, los centros de osificación primarios comienzan a formarse en las vértebras y los huesos largos, pero la mineralización sustancial de estas estructuras no ocurre hasta el tercer trimestre. Hacia la semana 34 los centros de osificación secundarios se forman en los fémures. Aunque el flujo de minerales ocurre hacia el esqueleto, es probable que el recambio esquelético contribuya a mantener concentraciones normales de minerales dentro de la circulación fetal. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Kovacs, C, 2015)

Hasta el tercer trimestre se deposita una cantidad modesta de mineral, cuando se acumula el 80% del peso esquelético y el contenido mineral. Para la semana 25, se acumulan alrededor de 60 mg por día, y esto aumenta a más de 300 mg por día entre las semanas 35 y 38, antes de disminuir ligeramente en las semanas 39 y 40. (Kovacs, C, 2015)

El desarrollo embrionario temprano se encuentran genes y vías de señalización importantes como Hox, Wnts, Hedgehog, proteínas morfogenéticas óseas, factores de crecimiento de fibroblastos y Notch/Delta. Las células mesenquimales se depositan primero para modelar el esqueleto (formación de huesos planos del cráneo y algunos otros huesos), estas células mesenquimales se diferencian directamente en osteoblastos (formación de hueso intramembranoso). (Kovacs, C; Ward, L, 2020) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020) Pero, en la mayor parte del esqueleto, estos progenitores mesenquimales se diferencian en condroblastos y condrocitos, que forman un andamio cartilaginoso para el esqueleto apendicular y vértebras. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

Los condroclastos eliminan células apoptóticas y la matriz circundante, invaden nuevos vasos sanguíneos y los osteoblastos se diferencian para depositar hueso esponjoso primario donde había un molde cartilaginoso. Concurrente con la formación de centros de osificación primarios, la placenta aumenta su expresión de genes calciotrópicos y su tasa de suministro de minerales, y el esqueleto, a su vez, acumula gran parte de su contenido mineral (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020).

PTHrP también apoya el desarrollo esquelético al estimular el suministro de calcio a través de la placenta y mantener el suero en un nivel alto (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021).

7.5.Homeostasis ósea neonatal

Inmediatamente después del nacimiento, la pérdida de la placenta y sus hormonas, y el inicio de la respiración, provocan una caída del calcio ionizado y un nuevo aumento de los niveles séricos de fosfato. Estos cambios estimulan las glándulas paratiroides para liberar PTH (lo hacen de forma lenta para responder a la hipocalcemia aguda durante las 48 h posteriores al nacimiento), a su vez, estimular la producción de calcitriol, lo que convierte a los intestinos en la ruta principal de suministro de minerales. (Kovacs, C; Ward, L, 2020) (Kovacs, C, 2015)

El alto contenido de lactosa de la leche materna también facilita la absorción pasiva de calcio antes de que se desarrollen por completo las vías de absorción activa dependientes del calcitriol. Los riñones neonatales experimentan cambios en el desarrollo que conducen a un aumento progresivo de la reabsorción renal de calcio y la excreción de fosfato. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

Los niveles de calcio sérico y de calcio ionizado en sangre suelen descender entre un 20 y un 30 % en 12 a 24 horas y luego aumentan a valores neonatales después de varios días (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021). La caída del calcio puede ser mayor después de una cesárea electiva que del parto vaginal (Kovacs, C, 2015). El alto nivel inicial en sangre fetal puede reducir la probabilidad de que esta caída obligatoria de calcio provoque hipocalcemia sintomática. Una vez que se alcanza el nivel mínimo, el calcio ionizado y sérico aumentan progresivamente durante varios días hasta alcanzar los valores normales para adultos. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021)

Las concentraciones séricas de fosfato aumentan durante 24 a 48 horas y luego disminuyen lentamente a las normas neonatales. El contenido de Magnesio (Mg) corporal total en un recién nacido a término es de alrededor de 0,8 g y la mayoría se acumula en los últimos 3 meses de embarazo. (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

Los intestinos se convierten en la fuente de minerales mediante mecanismos de transporte activo y pasivo y los riñones comienzan a reabsorber el calcio y el recambio óseo aporta

minerales a la circulación. La concentración decreciente de calcio ionizado provoca que las glándulas paratiroides liberen PTH y regulan al alza la síntesis de calcitriol. (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

Tabla 2: Hormonas calciotrópicas y fosfotrópicas en el neonato

Hormona	Características
PTH	<ul style="list-style-type: none"> Se mantuvo baja durante las primeras 12 a 24 h y alcanzó sus niveles más altos después de 48 h de nacimiento La liberación y acción de PTH va precedido del aumento posterior del calcio ionizado y calcitriol, y una caída del fósforo. Las paratiroides son inicialmente lentas en respuesta a la hipocalcemia aguda, pero a medida que pasan los días posteriores al parto, la capacidad de respuesta se vuelve normal
Calcitriol	<ul style="list-style-type: none"> El calcio se absorbe al principio de forma pasiva, facilitado por la lactosa en la leche, pero este proceso luego se vuelve activo y dependiente del calcitriol
PTHrP	<ul style="list-style-type: none"> Se vuelve indetectable en adultos normales Se desconoce si las paratiroides neonatales la sintetizan o qué tan pronto desaparece de la circulación de los recién nacidos.
FGF23	<ul style="list-style-type: none"> Comienza a controlar la excreción renal de fosfato y la síntesis y catabolismo de calcitriol.
Calcitonina	<ul style="list-style-type: none"> Aumenta hasta 10 veces durante las primeras 48 horas después del nacimiento, luego de lo cual disminuye lentamente a los valores esperados en niños y adultos
Esteroides sexuales	<ul style="list-style-type: none"> Estradiol: persiste en concentraciones muy bajas en recién nacidos masculinos y femeninos hasta la pubertad. Testosterona: permanece muy baja en las mujeres, pero en los recién nacidos masculinos, aumenta brevemente dentro de las primeras 24 horas. Se produce un segundo pico durante la segunda semana, y se mantiene hasta aproximadamente los 4 meses de edad, después de lo cual la testosterona vuelve a niveles muy bajos hasta la pubertad.

Nota: (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

a) Reabsorción y excreción renal de minerales

Los riñones neonatales producen una cantidad baja de calcio durante los primeros 5 a 7 días. Después de esto, la excreción de calcio en la orina aumenta durante las semanas siguientes, a pesar de que el calcio sérico es más bajo y la PTH más alta que los valores neonatales tempranos. La mayor parte del Ca se reabsorbe de forma pasiva por un mecanismo paracelular: 70% en los túbulos proximales y 20% en el asa ascendente gruesa de Henle (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020). El 10-15% restante se reabsorbe por una vía transcelular activa en los segmentos distales de las nefronas. (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

La mayoría del fosfato plasmático (90%) que no está unido a proteínas se filtra libremente en los glomérulos, de los cuales el 75-85% se reabsorbe en los túbulos renales y el resto actúa como un ácido titulable en la orina. La máxima reabsorción se produce a nivel del túbulo contorneado proximal, alrededor del 85% del Mg filtrado se reabsorbe en túbulo contorneado proximal y asa ascendente gruesa de Henle y 5-15% en el túbulo contorneado distal. (Kovacs, C; Ward, L, 2020) (Kovacs, C, 2015)

La excreción renal de calcio es probablemente el resultado de múltiples factores, aumento en el desarrollo del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular, posibles efectos de la PTHrP para estimular la reabsorción de calcio, un aumento en el desarrollo de la expresión renal del CaSR y una mayor respuesta renal al calcitriol. (Ryan, B; Kovacs, C, 2021) Al igual que el calcio, la excreción de fósforo también es baja al nacer, pero muestra un aumento significativo a medida que pasan los días. Esto probablemente refleja el aumento de la concentración de PTH y el aumento de la capacidad de respuesta renal a la PTH. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

b) Absorción intestinal de minerales

La absorción de calcio es más eficiente de la leche materna que de la fórmula infantil, independientemente de la suplementación con vitamina D. Se absorbe más del 90% del fosfato en la leche materna y la fórmula. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

c) Metabolismo esquelético

Mientras que la acumulación de minerales esqueléticos es superior a 300 mg/día o alrededor de 150 mg/kg/día cerca del término, cae a 30-40 mg/kg/día en los recién nacidos normales. El esqueleto requiere un suministro intestinal eficiente de minerales para experimentar un aumento continuo en el contenido de minerales. (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

Después del nacimiento, el recién nacido requiere alrededor de 200 mg de calcio diarios de la leche durante los primeros 6 meses. Con la absorción fraccional normal del 25% de calcio, una mujer embarazada necesitaría 1200 mg extra por día durante el tercer trimestre, mientras que una mujer lactante necesitaría 800 mg más por día. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020) Durante la lactancia, la absorción intestinal de calcio es normal y el esqueleto proporciona gran parte del calcio necesario para la leche. (Kovacs, C, 2015)

7.6.Homeostasis de calcio en el neonato prematuro

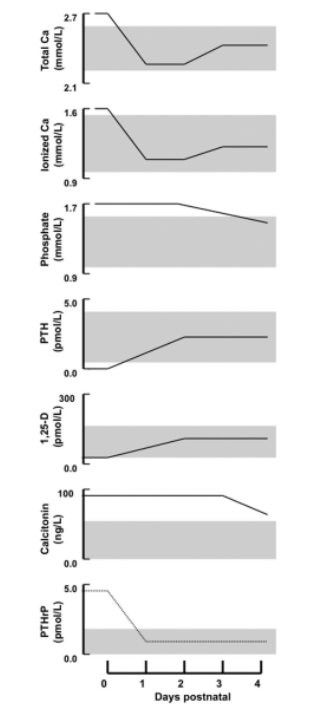
Los bebés que nacen prematuramente son particularmente vulnerables a los defectos de mineralización ósea, debido a que sus intestinos no son capaces de absorber cantidades adecuadas de minerales, que normalmente serían proporcionados por la placenta. La función intestinal en bebés prematuros es probablemente indicativa de lo que debería estar presente en el útero a esa edad gestacional. (Arnold, A; Dennison, E; Kovacs, C; Mannstadt, M; Rizzoli, R; Brandi, M, 2021) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

En los bebés prematuros, la absorción pasiva de calcio no depende de la vitamina D, es decir la absorción no responde a la vitamina D o al calcitriol en esta etapa de desarrollo. El esqueleto fetal normalmente acumula alrededor de 300 mg de calcio por día a esta edad gestacional, por lo que excede lo que los intestinos prematuros son capaces de absorber. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

El prematuro requiere una tasa muy alta de suministro diario de calcio (120-200 mg/kg/día de calcio) en comparación con los recién nacido a término acumulan minerales a una tasa mucho más baja (30-40 mg/kg/día de calcio). (Kovacs, C, 2015) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020) Así mismo es importante el requerimiento alto de fosfato en prematuros. Por este motivo se debe proporcionar nutrición parenteral durante la primera semana o más después del nacimiento para proporcionar el calcio y el fósforo necesarios. En las semanas posteriores, se pueden administrar fórmulas orales especiales con alto contenido de calcio para satisfacer las necesidades constantes. (Ryan, B; Kovacs, C, 2021) (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

Con el avance de la edad posnatal y gestacional, los intestinos pueden retener calcio y fosfato de manera eficiente debido al cambio de maduración hacia un mecanismo de absorción activo, dependiente del calcitriol y saturable. (Sethi, A; Priyadarshi, M; Agarwal, R, 2020)

Ilustración 2: Ilustración esquemática de los cambios longitudinales en los niveles de calcio, fosfato y hormonas calciotrópicas que ocurren durante el período fetal y neonatal en humanos



Nota: (Kovacs, C; Ward, L, 2020)

8. SIGNOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son diversas según el grado de desmineralización. Se puede presentar agrandamiento de la fontanela anterior, ensanchamiento de suturas craneales o craneotabes, engrosamiento de las uniones costo-condrales, expansión ósea de las muñecas y fracturas de costillas y huesos largos. (Osegueda, J; Neria, E; Orozco, L, 2022) (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

La hipomineralización, el reblandecimiento y las fracturas de las costillas pueden conducir a dificultad respiratoria a expensas predominantemente de taquipnea alrededor de las 5 a 11 semanas de edad. Estos bebés pueden tener un requerimiento prolongado de ventilador o dificultad para desconectarse del mismo. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019)

La osteopenia del prematuro puede presentar cambios raquíticos 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 g), que por lo general ocurren en huesos largos o costillas. Las fracturas pueden manifestarse con dolor a la manipulación e hinchazón, sensibilidad y deformidad en el lugar de la lesión. Sin embargo, a menudo se pueden observar incidentalmente en radiografías realizadas para otras indicaciones. (Osegueda, J; Neria, E; Orozco, L, 2022)

Ilustración 3: 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.



Nota: (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022)

Ilustración 4: 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.



Nota: (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022)

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. (Osegueda, J; Neria, E; Orozco, L, 2022)

9. DIAGNÓSTICO

De acuerdo con las pautas recientes de la Academia Americana de Pediatría, la detección de EOMP en bebés prematuros debe comenzar a las 4-6 semanas después del nacimiento, ya que la osteopenia clínica es poco común en las primeras semanas de vida. Las diversas pruebas de detección disponibles incluyen el nivel de fosfatasa alcalina (FA), el nivel sérico

de fósforo (P), el nivel sérico de calcio (Ca), la PTH, la reabsorción tubular de fósforo (RTF), la 25(OH)D y las imágenes radiológicas. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

9.1. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

El pilar del diagnóstico es mediante la estimación de marcadores bioquímicos que deben incluir concentraciones séricas de Ca, P, PTH, FA y calcio urinario. Estos biomarcadores deben estimarse en el diagnóstico inicial y posteriormente, durante el seguimiento a intervalos de cuatro semanas, para monitorizar la respuesta al tratamiento. La evaluación de marcadores bioquímicos séricos es útil para la detección temprana de deficiencia de minerales. Sin embargo, ninguno de los marcadores del metabolismo óseo, por sí solos, pueden considerarse específicos de la osteopenia de la prematuridad. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020) (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)

- **Calcio:**

La evaluación de los niveles séricos de calcio no es una herramienta de detección confiable porque los recién nacidos pueden mantener valores normales de calcio a pesar de la pérdida de calcio en los huesos. Además, los niveles séricos de calcio también pueden verse afectados por otros trastornos como la depleción de fosfato y la hipofosfatemia. (Herrera, A, 2017) (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)

- **Fosfato:**

El cambio bioquímico predominante incluye la disminución de los niveles de fósforo sérico, la hipofosfatemia es el marcador más temprano de alteración del metabolismo mineral y ocurre de 7 a 14 días después del nacimiento. Los niveles séricos de fosfato inferiores a 3,6 mg/dl (1,16 mmol/L) en recién nacidos alimentados exclusivamente con leche materna sugieren la depleción del contenido mineral e indican un mayor riesgo de desarrollo de EOMP. Los niveles de fosfato sérico <5,6 mg/dl (<1,8 mmol/L) se han asociado fuertemente con la presencia de raquitismo evidente radiológicamente en recién nacidos prematuros con una edad gestacional media de 30,3 semanas (rango 24,7-33,0 semanas) y un peso medio al nacer de 1490 g (rango 735-2250 g). (Cubillos, M; Mena, P, 2017) (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019) (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

- **Fosfatasa Alcalina:**

FA es un marcador de recambio óseo que aumenta fisiológicamente durante las primeras 3 semanas de vida y alcanza un pico entre las 6 y las 12 semanas de edad. Hay al menos cuatro isoenzimas FA, codificadas por cuatro genes: 3 FA no específica tisular (intestinal, placentaria y de células germinales), y la ubicua, especialmente abundante en el hígado, los huesos y los riñones, pero también expresada en el cerebro, particularmente en las áreas sensoriales corticales (Zhang, H; Jia, Q; Piao, M; Chang, Y; Zhang, J; Tong, X; Han, T, 2021). Por lo tanto, la estimación de la isoenzima ósea de FA es más específica para una causa esquelética. Los niveles de FA > 500 UI/L son sugestivos de alteración de la homeostasis ósea y los valores > 700 UI/L se asocian con desmineralización ósea, a pesar de la ausencia de signos clínicos. (Montaner, A; Fernández, C; Calmarza, P; Rite, S; Oliván, M, 2017)

Los niveles de FA superiores a 900 UI/L en recién nacidos prematuros <33 semanas de edad gestacional, asociados con niveles de fosfato sérico persistentemente inferiores a 5,6 mg/dL (<1,8 mmol/L), tienen una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 70 y 100%, respectivamente. Se ha sugerido una radiografía de la muñeca y/o la rodilla en lactantes con MBPN cuando 2 valores de FA medidos con al menos 1 semana de diferencia superan las 800 UI/L. Se ha recomendado la evaluación de fosfato sérico y FA semanal o quincenalmente. (Faeinza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)

- **Paratohormona:**

Algunos estudios recientes también sugieren que la PTH es un biomarcador importante en la detección de EOMP. Hasta hace poco, se especulaba que los bebés prematuros tenían niveles de PTH similares a los de los adultos. Un estudio piloto reciente validó esta premisa ya que los bebés prematuros con MBPN sin morbilidad grave tenían niveles de PTH (1,6-9,3 pmol/l; 15,1-87,7 pg/mL) que eran similares a las normas normales de adultos (1-7 pmol/mL). I; 9,4-66 pg/ml). (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

En un estudio prospectivo posterior de 49 bebés con MBPN que tenían EOMP, se encontró que un nivel de PTH a las 3 semanas era un marcador más específico y sensible de los cambios radiográficos de EOMP a las 6 semanas que un nivel de FA a las 3 semanas. Un nivel de PTH > 180 mg/dL o un nivel de Fósforo < 4,6 mg/dL se asoció con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

- **Reabsorción tubular de fósforo:**

El riñón aumenta la reabsorción de fosfato y, por lo tanto, la RTF también es una medida útil de la homeostasis del fosfato, un nivel de RTF junto con el nivel de PTH puede ser útil para distinguir la insuficiencia de Ca de la de P. RTF mide la fracción de fosfato filtrada que se reabsorbe y se calcula a partir de la relación de fosfato y creatinina en suero y en orina, niveles obtenidos al mismo tiempo. La fórmula utilizada para calcular RTF es $1 - \left[\frac{\text{Fosfato Urinario}}{\text{Fosfato Sérico}} \times \left(\frac{\text{Creatinina Sérica}}{\text{Creatinina Urinaria}} \right) \right] \times 100\%$. Una RTF normal oscila entre el 85 y el 95 %, pero debe interpretarse en el contexto de los niveles séricos de fósforo. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

Con niveles bajos de fósforo en suero, una RTF elevada sugiere una deficiencia nutricional de fósforo y la necesidad de suplementos de fósforo para corregir la hipofosfatemia. Por el contrario, la RTF puede ser baja en el marco de un daño tubular renal primario, así como también en el hiperparatiroidismo, y la PTH puede usarse para distinguir entre estos procesos. Por lo tanto, si la RTF es baja y la PTH alta, esto sugiere una deficiencia de Ca y la necesidad de suplementos de Ca para suprimir los niveles elevados de PTH. (Nieto-Flores, A; Pinacho-Velázquez, J; Iglesias-Leboreiro, J; Bernárdez-Zapata, I; Ramos-Méndez, A; Pérez-Lara, A; Acuña-Tovar, M, 2018) (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

- **Calcio/Creatinina Urinarios:**

Las proporciones de Ca/creatinina en la orina suelen ser más útiles como detección de hipercalciuria, probablemente debido a la ingesta excesiva de Ca o al aumento de la pérdida urinaria secundaria a medicamentos, como los diuréticos de ASA o las metilxantinas. Un valor puntual de Ca/creatinina en orina de 3,8 mmol/mmol (1,3 mg/mg) representa el percentil 95 y el umbral para una evaluación adicional. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

- **Niveles séricos de 25(OH)D**

No se cree que la 25(OH)D sea un contribuyente común al diagnóstico de EOMP. Sin embargo, sugiere que debería haber más consideración para la dosificación de vitamina D basada en el peso en lugar de la dosificación empírica. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020) Además, en casos de deficiencia materna de vitamina D, síndrome de intestino corto, trastornos de malabsorción y terapias anticonvulsivas (p. ej., fenobarbital) que aumentan el

catabolismo de la vitamina D, la falta de vitamina D puede convertirse en un contribuyente más probable de EOMP.

Tabla 3: Comparación de Criterios Diagnósticos de Osteopenia del prematuro

<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de los niveles de fósforo sérico [$<3,5$ a 4 mg/dL ($1,1$ a $1,3$ mmol/L)], - Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina sérica - Isoenzimas óseas elevadas de fosfatasa alcalina - Niveles de calcio sérico bajos o normales - Niveles séricos bajos o normales de 25(OH)D - Niveles séricos elevados de PTH (a menudo variables) - Niveles bajos de calcio y fósforo en la orina 	<ul style="list-style-type: none"> - 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% (RTF)*
---	--

Nota: (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020) (Osegueda, J; Neria, E; Orozco, L, 2022)

9.2. IMAGEN

Se han propuesto múltiples modalidades de imagen para evaluar la salud ósea en recién nacidos prematuros. Cada técnica ofrece diferentes ventajas y desventajas.

- **Radiografía:**

La literatura hace mención que la radiografía de la muñeca, puño y/o la rodilla pueden ser útiles porque estas regiones son de alta actividad metabólica, se recomienda realizarlas a las 4 u 8 semanas después del nacimiento, tomando en cuenta a su vez criterios bioquímicos como son niveles de fósforo disminuido por debajo de $5,6$ mg/dl asociado a niveles elevados de FA 5 veces por encima del valor normal en adulto o >900 U/L. Desafortunadamente, la desmineralización ósea puede no ser fácilmente evidente en esta técnica de imagen hasta que haya ocurrido al menos el 20% de la pérdida ósea. Por lo tanto, aunque una radiografía es altamente específica para el diagnóstico de EOMP, no es adecuada para un diagnóstico temprano. (Chang, Y; Lin, X; Zhang, R; Liu, X; Tong, X; Chen, P; Feng, Z, 2021)

Las anomalías óseas en la radiografía simple se pueden clasificar de acuerdo con el puntaje de Koo las cuales evalúan presencia de pérdida de la zona densa de calcificación provisional en la metáfisis, aumento de la lucidez submetafisaria, adelgazamiento de la corteza, deshilachado, extendido o ahuecado de la metáfisis (Perrone, M; Casirati, A; Stagi, S; Amato, O; Piemontese, P; Liotto, N; Orsi, A; Menis, C; Pesenti, N; Tabasso, C; Roggero, P; Mosca, F, 2022). Dichas características permiten determinar la gravedad de los hallazgos y realizar un monitoreo de la EOMP. El puntaje de Koo clasifica las alteraciones de la siguiente manera: (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022)

- Normal: densidad normal con línea blanca en la región metafisaria.
- Grado 1: pérdida de la línea blanca densa en las metáfisis, adelgazamiento de la corteza.
- Grado 2: pérdida de la línea blanca densa en las metáfisis, adelgazamiento de la corteza, metáfisis irregular o ahuecada.
- Grado 3: cambios en los huesos observados en el grado 1 y el grado 2 además de la fractura. (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022)

Clínicamente, esta clasificación es útil y fácil de realizar, pero no se ha validado con la densitometría y expone a los neonatos a la radiación, por lo que su uso no está muy difundido. El informe clínico de la AAP recomienda volver a revisar las radiografías cada 5 a 6 semanas hasta que mejore la mineralización. Si se observan fracturas, se deben realizar radiografías adicionales de huesos largos para evaluar fracturas ocultas. (Kavurt, S; Demirel, N; Yücel, H; Unal, S; Taşcı, Y; Yagmur, A, 2021) (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

- **Ecografía cuantitativa:**

Es una técnica no invasiva emergente. Entre sus ventajas se incluyen portabilidad, simplicidad, bajo costo, se puede realizar a pie de cama, no expone a la radiación al paciente y tiene estándares de referencia tanto para recién nacidos a término como para prematuros, tanto al nacer como durante el seguimiento. Esta ecografía mide la densidad ósea, delinea la estructura y permite la predicción del recambio óseo en bebés prematuros, basándose en la medición de la velocidad del sonido óseo (VSO) del eje tibial medio, el tiempo de transmisión ósea o la atenuación ultrasonográfica de banda ancha. Estas medidas indican propiedades cualitativas y cuantitativas del hueso. (Rudas, Á, 2019)

VSO aumenta en los recién nacidos a término (mediana de 3079 m/s) en comparación con los recién nacidos prematuros (mediana de 2911 m/s). Del mismo modo, existe una buena

correlación entre la edad gestacional y la VSO. Además, se observó que la VSO era baja en los bebés prematuros incluso a una edad corregida de 40 semanas en comparación con los bebés a término. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

La ecografía cuantitativa sigue siendo principalmente una herramienta de investigación, ya que hay datos limitados sobre su predicción del riesgo de fractura. Sin embargo, tiene potencial como herramienta de detección de osteopenia y puede ser útil para evaluar la eficacia del tratamiento con mediciones longitudinales (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020).

- **Densitometría con Rayos X de doble energía (DEXA):**

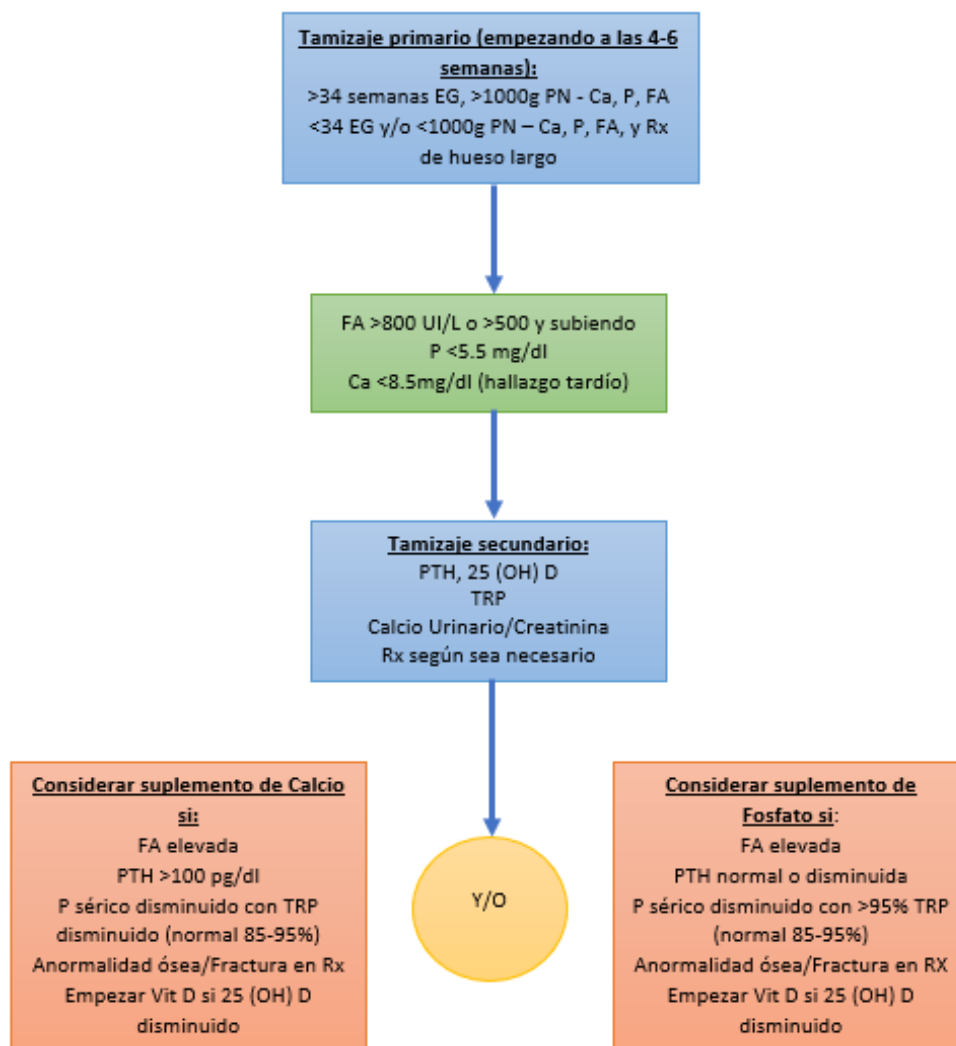
Actualmente la DEXA es considerado el estándar de oro para evaluar la mineralización ósea y la fragilidad de este, ya que es más sensible para detectar pequeños cambios en la densidad mineral ósea ayudando a predecir la probabilidad de fracturas inminentes y es una herramienta muy valiosa en el diagnóstico radiológico de osteopenia del prematuro. La DEXA mide el contenido del calcio en el hueso expresado en gramo de hidroxapatita por centímetro cuadrado, y requiere el uso de radiación ionizante. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

Sin embargo, la DEXA presenta algunas limitaciones que han reducido su uso, entre estas: tiempo del examen y los artefactos de movimiento, la posibilidad de uso de sedación, ausencia de valores estandarizados que permitan una interpretación universal de los resultados, la ausencia de dispositivos portátiles, alto costo, la no disponibilidad en todas las instituciones de salud, además, DEXA mide el hueso en dos dimensiones, por lo que solo proporciona una estimación de la densidad mineral ósea por área. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020) (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022)

- **Tomografía computarizada cuantitativa periférica:**

Tiene varias ventajas potenciales sobre la DEXA. Es una técnica tridimensional sin proyección que cuantifica la densidad mineral ósea (DMO) en columna, fémur proximal, antebrazo y tibia. A diferencia de DEXA, es capaz de separar los cálculos de los compartimentos óseos corticales y trabeculares, lo que permite el cálculo no solo de la DMO sino también de la geometría del hueso. Desafortunadamente, aunque se usa en diferentes estudios de investigación para estudiar varias enfermedades crónicas en niños, hasta donde sabemos, esto no se ha estudiado en este grupo de edad. (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

Ilustración 5: Algoritmo de detección para bebés prematuros en riesgo de enfermedad ósea metabólica



Nota: (Rayannavar, A; Calabria, A, 2020)

10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos metabólicos óseos más frecuentes en la infancia son:

- Raquitismo a causa de deficiencias minerales que conducen a la reestructuración de la placa de crecimiento
- Osteomalacia caracterizada por la mineralización ósea deteriorada.

Tabla 4: Diagnóstico diferencial de la enfermedad metabólica ósea del prematuro

	Osteopenia	Raquitismo	Osteomalacia
Definición	Trastornos de la disminución de la mineralización ósea		
	Afecta al tejido cartilaginoso de los cartílagos del crecimiento epifisario en los niños		Afecta a los lugares de recambio óseo en huesos ya formados (niños y adultos)

Epidemiología	Se produce en el 50% de los recién nacidos con MBPN y la mayoría de los lactantes con MBPN a las 40 semanas de edad posconcepcional	Bebés que tienen síndromes crónicos de malabsorción, enfermedad renal, que hayan sido alimentados exclusivamente con leche materna La prevalencia depende de la carencia nutricional y la falta de exposición al sol	Se atribuye principalmente a la deficiencia de vitamina D La prevalencia está aumentando a nivel mundial. Afecta comúnmente a los adultos mayores aislados en casa Puede coexistir con el raquitismo en los niños
Etiología	Multifactorial Causas principales: RCIU, nutrición parenteral (NP) prolongada (sin fosfato) y la nutrición enteral tardía.	Pueden estar causados por deficiencias de vitamina D, calcio o fósforo. A su vez, pueden ser causadas por anomalías en la deposición de la matriz ósea. Relacionadas con la vitamina D (más comunes): <i>Deficiencia de vitamina D:</i> déficit alimentario, falta de luz solar <i>Malabsorción de la vitamina D:</i> Postgastrectomía, bypass gástrico, enfermedad celíaca, insuficiencia pancreática, tratamiento con colestiramina, abuso de laxantes <i>Alteración de la 1-hidroxilasa de la 25-hidroxivitamina D:</i> Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1, hipofosfatemia ligada al X, osteomalacia oncogénica. Respuesta alterada de los órganos diana a la D3: raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II Relacionados con la hipofosfatemia: Hipofosfatemia ligada al X, displasia fibrosa, osteomalacia causada por antiácidos, acidosis metabólica crónica, tenofovir, cadmio, paraproteinemia Inhibidores de la mineralización: Etidronato, Fluoruro, Aluminio, Hierro Misceláneos: Hipofosfatasa, Osteomalacia axial, Osteogénesis imperfecta ósea	
Fisiopatología	Cuando no hay mineralización, el cartílago de crecimiento se acumula y se desorganiza, consecuentemente la placa de crecimiento se engrosa. La acumulación de osteoide no mineralizado en la metafisis provoca arqueamiento y deformación de los huesos. En neonatos prematuros específicamente esto se produce debido a la privación de la acumulación	Se produce en caso de que el osteoide (matriz orgánica) que está en remodelación constante es anormal El calcio y el fosfato son insuficientes en el líquido extracelular Acidosis en el lugar de la calcificación (como en el caso de enfermedad renal) Actividad inadecuada de la fosfatasa alcalina	

	de calcio y fósforo en el útero ocurre durante el tercer trimestre.		Calcificación está influenciada por fármacos como aluminio o fluoruro
Clínica	Asintomática Casos graves: signos de raquitismo	Craneotabes Protuberancias parietales y frontales Genu varum, genu valgum Cifoescoliosis Surco de Harrison Deformación principalmente en huesos largos, ensanchamiento de la muñeca Rosario raquítico (ampliación de uniones costocondrales) Anomalías en la arquitectura dental Fracturas lineales con periostio intacto Baja estatura	Fatiga Dolor óseo difuso Debilidad muscular Fracturas patológicas Dificultad para caminar/marcha de pato Signos de hipocalcemia: Chvostek, trousseau positivos
Diagnóstico	Laboratorio Calcio y fosfato: disminuido PTH + FA: aumentadas	Clínica + laboratorio + imagen Los valores de laboratorio varían en función de las deficiencias subyacentes. <i>Raquitismo calcipénico:</i> ↑ PTH ↓ Calcio ↓ Fosfato <i>Raquitismo fosfopénico:</i> PTH normal o ligeramente elevada ↓ Fosfato ↓ Vitamina D (en la deficiencia de vitamina D) ↑ Niveles de fosfatasa alcalina (excepto en la hipofosfatasa) En imagen se puede observar: Ensanchamiento epifisario Metáfisis deshilachadas/ahuecadas	Clínica + imagen Osteopenia Pseudofracturas, una banda de material óseo de menor densidad

		Genu varum o valgum (arqueamiento de los huesos largos) Rosario raquíptico Craneotabes	
Tratamiento	Dieta rica en calcio; suplementos de calcio y fosfato Suplementos con vitamina D Exposición a la luz solar de forma adecuada En caso de deformidades graves será necesaria corrección ortopédica. En el caso de osteopenia y raquitismo el tratamiento va de acuerdo a valor de PTH: Estado calciopénico: suplementación oral con calcio Estado de hipofosfatemia (PTH normal o baja): suplementos orales de fosfato		

Nota: (Carpenter, T, 2020) (Carpenter, T, 2020) (Schwarz, S, 2017) (Cohen, A; Drake, M, 2019)

11. PREVENCIÓN

En la enfermedad ósea del prematuro, la prevención es más importante que el tratamiento. La prevención se basa en evitar los factores de riesgo postnatales, tratando adecuadamente patologías frecuentes en pacientes recién nacidos como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, enfermedad renal o hepática. (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019) También es importante evitar el mal manejo de medicamentos que podrían causarla como diuréticos, metilxantinas, glucocorticoides y calcitriol, en este caso administrarlo solo en circunstancias especiales. (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)

La principal estrategia se basa en optimizar la nutrición del prematuro manteniendo los niveles séricos normales de calcio, fósforo y vitamina D, con el objetivo de simular las tasas de almacenamiento intrauterino. (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019) (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020)

Las estrategias para minimizar el riesgo de enfermedad metabólica ósea son: nutrición enteral trófica temprana, uso de fortificadores de leche materna y fórmulas para prematuros, evitar la suspensión innecesaria de la nutrición enteral, adecuada programación de la nutrición parenteral, terapia física asistida. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) (Christmann, V; van der Putten, ME; Rodwell, L; Steiner, K; Gotthardt, M; van Goudoever,

J, 2018) Si bien es cierto hasta hace poco se creía que las movilizaciones pasivas con presión articular mostraban beneficios, en la actualidad la terapia de locomoción refleja ha mostrado ser más efectiva en la mejora de la mineralización ósea, la formación ósea y el crecimiento en bebés prematuros. Convirtiéndola en una de las modalidades de la fisioterapia de elección. (Torró, G, 2021)

Además de evitar la enfermedad ósea del prematuro, en una revisión sistemática publicada en el año 2023 se llegó a la conclusión de que la vitamina D, es una hormona protectora del ojo y su deficiencia causa diversas enfermedades oculares. (Zuniga, R; Lamegal, M; Rodrigues, D; Veiga, G; Pereira, E; Gascón, T, 2023) Por ello, la suplementación de 25(OH)D puede considerarse como un tratamiento complementario para pacientes con estas enfermedades, ya que aporta importantes beneficios no solo para el sistema óseo sino también para la función ocular. (Christmann, V; van der Putten, ME; Rodwell, L; Steiner, K; Gotthardt, M; van Goudoever, J, 2018) (Zuniga, R; Lamegal, M; Rodrigues, D; Veiga, G; Pereira, E; Gascón, T, 2023)

En un estudio aleatorizado con dos esquemas diferentes de vitamina D en recién nacidos con peso menor de 1500 gramos, tras la medición de vitamina D a las 3 semanas el grupo que recibió 800 UI se encuentra con niveles adecuados en comparación con el otro por lo tanto se propone dosis elevadas de vitamina D que varíen entre 800 y 1000 UI, conclusión que concuerda con la literatura. (Delgado, K; Lima, V; Escalante, F; Mejía, A; Goldaracena, F, 2021) (Schulz EV, Wagner CL., 2020)

En pacientes con nutrición parenteral, pero con diferentes aportes de fósforo, o calcio, se presenta hipofosfemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipokalemia e hiperglicemia, especialmente en casos de RCIU. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020) La hipofosfemia tardía se presenta con normocalcemia y aumento de fosfatasas alcalinas, en la enfermedad metabólica ósea del prematuro, con alteración de la mineralización en distintos grados, secundaria a un inadecuado aporte de este mineral para los altos requerimientos de estos pacientes. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020) Es por ello que en varios estudios se demuestra que la ingesta adecuada de fosfato por nutrición parenteral asegura una alta ingesta de calcio, reduce los niveles de fosfatasa alcalina en el primer mes y previene la enfermedad ósea del prematuro, del hiperparatiroidismo y no empeora los hallazgos de rayos X en los bebés con extremadamente

peso bajo al nacer. (Motokura, K; Tomotaki, S; Hanaoka, S; Yamauchi, T; Tomotaki, H; Iwanaga, K, 2021)

V. Cristman y colaboradores (2018) realizaron un estudio observacional de seguimiento de pacientes con peso al nacer 1500 g o edad gestacional 32 semanas que nacieron en dos años consecutivos. La cohorte 2005 recibió una mayor ingesta de calcio, fosfato y proteínas con nutrición parenteral en comparación con la cohorte 2004. Se recopilaron los datos antropométricos durante las visitas de seguimiento estándar hasta los cinco años y, además, entre los nueve y los diez años, incluidas las mediciones del contenido mineral óseo, densidad mineral de todo el cuerpo y columna lumbar determinada por absorciometría de rayos X de energía dual. Tras este estudio se pudo concluir que los niños prematuros o pequeños para la edad gestacional pueden recuperar la longitud después del período posnatal y alcanzar una longitud y una mineralización ósea normales a la edad de nueve a diez años. Por lo tanto, una mejora en la ingesta de calcio y fosfato durante los primeros 14 días después del nacimiento no se asoció con una mejora en la longitud y el desarrollo óseo. Lo cual resulta controversial, sin embargo, se requiere de más estudios observacionales actualizados que afirme este dato relevante. (Christmann, V; van der Putten, ME; Rodwell, L; Steiner, K; Gotthardt, M; van Goudoever, J, 2018)

Otro aspecto importante a tener en cuenta como método de prevención es suplementar a las mujeres gestantes con 600 UI/día de vitamina D, universalmente también se ha demostrado que ayuda a prevenir la enfermedad metabólica ósea del prematuro. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020) Durante el embarazo y el puerperio la ingesta de energía es mayor que la de una mujer en estado normal. Por ello, suplementar con calcio, vitamina D, zinc ha dado lugar a una mejor salud ósea en pacientes prematuros. (Spigolon, E; Cimolato, I; Priante, E; Bonadies, L; Visentin, S; De Terlizzi, F, 2022)

11.1. REQUERIMIENTOS MINERALES EN LOS NEONATOS

De acuerdo a las guías de consenso, los requerimientos de calcio son 120-200 mg/kg/día y de fósforo 60-140 mg/kg/día así se mantiene una relación enteral de consumo de calcio: fósforo de 1,5:1 a 1,7:1 (mg a mg), necesaria para una óptima absorción y retención. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020) (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019) De forma específica, la Sociedad Europea de Pediatría Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) sugiere que el aporte de calcio

recomendado es 1,3–3,0 mmol/kg/día y fosfato 1,0–2,3 mmol/kg/día, con una proporción de calcio-fosfato en el rango de 1.3:1 a 1.7:1,47, fue apoyado por el Consejo de la Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral. Sin embargo, hay informes de hipercalcemia e hipofosfatemia en la primera semana de vida con esta proporción. Por esta razón, las pautas de ESPGHAN han sugerido que la proporción de calcio y fosfato debe estar entre 0,8:1 y 1:1 en los primeros días seguido de 1,3:1 en un lactante prematuro en crecimiento. (Faeinza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019) (Czech-Kowalska, J, 2020) (Mihatsch, W; Fewtrell, M; Goulet, O; Molgaard, C; Picaud, J-C; Senterre, T, 2018)

Además, es importante mantener esta proporción para una absorción óptima y retención. La absorción de calcio por parte de los bebés prematuros es de alrededor del 50 % al 60 % mientras que el del fósforo es del 80% al 90%. Tanto los suplementos añadidos a la leche materna, como las fórmulas para prematuros están diseñadas para proporcionar mayores requerimientos de minerales para los bebés prematuros. (Faeinza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)

En la ausencia de evidencia de buena calidad, se recomienda complementar lactantes prematuros con vitamina D para mantener la 25-hidroxi-vitamina D en concentraciones superiores a 50 nmol/L (20 ng/mL). El Comité Americano de Nutrición de la Academia de Pediatría recomienda 400 UI/día de suplementos orales de vitamina D en lactantes prematuros con un peso inferior a 1500 g y 200-400 UI/día en prematuros lactantes que pesan más de 1500 g. Sin embargo, en los últimos años se recomienda dosis más altas pues se ha observado mejores resultado, la dosis varía entre 800-1000 UI al día. (Faeinza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019) (Rodrigues, Y; Lima, J, 2022)

12. TRATAMIENTO

La fortificación y la suplementación de calcio y fósforo debe suministrarse de forma obligatoria en recién nacidos prematuros. (Moreira, A; Jacob, R; Lavanada, L; Escaname, E, 2015) La suplementación de calcio y fosfatos deben ser obligatorios en la administración de la nutrición parenteral. Estos aportes de calcio y fosfato deben aumentar al inicio de la alimentación enteral y prolongarse durante todo su transcurso. Además, es importante que se individualice la alimentación de cada lactante, teniendo en cuenta proporciones óptimas de calcio y fosfato enteral y parenteral. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019)

La solubilidad del calcio y el fosfato está influenciada por la temperatura, las concentraciones de aminoácidos, glucosa y lípidos y el pH de la solución. (Delgado, K; Lima, V; Escalante, F; Mejía, A; Goldaracena, F, 2021)

Pereira-da-Silva et al. mostró que la ingesta temprana alta de calcio y fosfato por nutrición parenteral puede prevenir el deterioro de la fuerza ósea en prematuros lactantes con una edad gestacional media de 29,6 semanas y nacimiento peso de 1.262 g, dentro de las primeras semanas después del nacimiento. (Angelika, D; Ugrasena, I; Etika, R; Rahardjo, P; Bos, A; Sauer, P, 2021)

La introducción de proteínas y calorías en nutrición parenteral asociada a la introducción temprana de la alimentación enteral se ha convertido una práctica común en UCIN. De la misma forma, cuanto mayor sea la ingesta de proteínas mayor será el aumento de la absorción celular de fosfato. En los prematuros con alimentación enteral completa, la absorción de calcio oscila entre el 40% (para fórmula) y 70% (para leche materna), y la de fosfato entre 60 y 95%. (Faeinza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)

Mientras el neonato se encuentre con nutrición complementaria, se utilizan formas solubles de calcio y fósforo como el fosfato de sodio y potasio, fosfato de glicerol o fosfato de glucosa y sodio, para mejorar la biodisponibilidad de estos minerales. Por el contrario, el fosfato aumenta el riesgo de hiperparatiroidismo secundario al reducir el calcio ionizado en suero, pudiendo promover o empeorar la enfermedad ósea metabólica en el prematuro. (Cubillos, M; Mena, P, 2017)

Los requerimientos de calcio y fósforo en recién nacidos prematuros son de 123 a 185 mg Ca/100 kcal y de 80 a 110 mg P/100 kcal, respectivamente. Esto se puede lograr con la fortificación de leche humana y con leche de fórmula. El calcio está en forma de glicerofosfato de calcio soluble en leche de fórmula logrando 90 mg/kg/día de absorción de calcio (88% del total). Hsu P-C y colaboradores en un estudio demostraron que el uso de glicerofosfato de sodio en la nutrición parenteral en un grupo mejoraría significativamente los niveles séricos de calcio y fósforo, especialmente en los lactantes con extremadamente bajo peso al nacer con exposición prolongada a la nutrición parenteral. Además, este grupo tendría una incidencia significativamente menor de hipofosfatemia, hiponatremia, displasia broncopulmonar y FA >500 UI/L. (Hsu, P; Tsao, P; Chou, H; Huang, H; Yen, T; Chen, C, 2023)

El tratamiento va orientado hacia el estado metabólico del neonato. En la actualidad, la PTH es importante al momento de determinar cuándo y cómo es necesario suplementar con calcio y/o fosfato en caso de no poder aumentar los aportes con la dieta. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019)

En el estado calciopénico, hiperparatiroidismo secundario con reabsorción tubular de fosfato baja se considerará la suplementación oral con calcio cuya dosis inicial, 20 mg/kg/día y dosis máxima sería de 70-100 mg/kg/día, asegurando una proporción de ingesta total de calcio enteral a fosfato de 1,5:1 a 1,7:1 sobre una base de mg a mg. En caso de ser necesario se debe optimizar el suministro de calcio de la nutrición parenteral con una relación molar de calcio a fosfato de 1,3:1 a 1,7:1. Se debe realizar 1 o 2 controles semanales con el objetivo de controlar PTH plasmática y FA sérica, ajustar la dosis de calcio y las proporciones de calcio a fosfato basado en PTH. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019)

En el caso de que PTH >100 pg/mL, sobre todo en aquellos pacientes con nutrición parenteral que no pueden recibir o aumentar los suplementos orales, se podría indicar el tratamiento con calcitriol, que disminuiría la PTH y la pérdida de fosfato, y aumentaría la absorción intestinal de calcio y fosfato. La dosis inicial es 0,05 µg/kg/día, con un máximo de 0,2 µg/kg/día. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) (Osegueda, J; Neria, E; Orozco, L, 2022)

En el estado de hipofosfatemia con reabsorción tubular de fosfato elevada y PTH normal o baja se debe considerar comenzar con suplementos orales de fosfato, con una dosis inicial, 10-20 mg/kg/día y dosis máxima de 40-50 mg/kg/día. Asegurándose de que la proporción de ingesta total de calcio enteral a fosfato sigue siendo 1,5: 1 a 1,7:1 sobre una base de mg a mg (los suplementos orales de calcio deben iniciarse al mismo tiempo). Si es necesario, se debe optimizar el suministro de fosfato de la nutrición parenteral, manteniendo la proporción molar de calcio a fosfato 1,3:1 a 1,7:1. Los controles deben realizarse 1 o 2 en la semana con PTH plasmática y FA sérica, ajustando la dosis de fosfato (y calcio si corresponde) y proporciones de calcio a fosfato basadas en PTH y FA. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) (Osegueda, J; Neria, E; Orozco, L, 2022)

12.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La terapia física con ejercicios pasivos puede proveer la estimulación necesaria para el desarrollo muscular y mineral óseo (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022). Se ha demostrado que practicar de 5 a 15 minutos diarios favorece la

mineralización ósea, el aumento del peso y la talla, además del incremento en fuerza de la tibia. La estimulación táctil con golpes de presión moderada o estimulación cinestésica con flexión y extensión pasiva en miembros superiores e inferiores proporciona mayor resistencia ósea y resulta más efectiva cuanto más temprano se realice. (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020) (Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O, 2022) Una revisión publicada en Cochrane evidenció beneficios a corto plazo con actividad de 5-15 minutos al día durante 3-8 semanas. Torrón Ferrero y colaboradores indican que un programa de ejercicio diario de movilizaciones pasivas con presión articular suave, entre 10 y 15 min al día, durante 4 a 8 semanas, conlleva a obtener mejores efectos los mismos que se muestran en la mejora de la mineralización ósea medida con ecografía, densitometría y biomarcadores de formación y reabsorción ósea, en recién nacidos prematuros con peso adecuado para su edad gestacional ingresados en unidades neonatales. (Torrón, G; Fernández, F.; Gómez, A., 2021) Sin embargo, en la actualidad la locomoción refleja es la modalidad de fisioterapia de elección, es más efectiva en la mejora de la mineralización ósea, la formación ósea y el crecimiento en bebés prematuros. (Torrón, G, 2021)

La fisioterapia y el ejercicio serán el mejor método de prevención y tratamiento para la osteopenia tanto en adultos como en recién nacidos. Un metaanálisis demostró que en adultos el ejercicio combinado, el ejercicio de resistencia, el ejercicio aeróbico y el ejercicio de mente y cuerpo también tuvieron un efecto significativo en la mejora de la densidad ósea de la columna lumbar, del cuello femoral y la densidad ósea de la cadera. (Zhang, S; Huang, X; Zhao, X; Li, B; Cai, Y; Liang, X , 2022) Por otra parte, las intervenciones de vibración de cuerpo completo han resultado útiles en niños y adolescentes con masa ósea comprometida a aumentar su densidad mineral ósea, limitadas en mujeres posmenopáusicas y adultos jóvenes. (Marin, J; Gomez, A; Gonzalez, A; Gomez, A; Matute, A; Casajús, J, 2018)

13. COMPLICACIONES

Debido a la presencia de los diferentes criterios diagnósticos y a la dificultad para controlar otros factores que podrían influir en la evolución de los recién nacidos pretérmino (edad gestacional, peso al nacimiento, presencia de comorbilidad o tratamientos y nutrición recibida) las consecuencias de esta patología son difíciles de estudiar. (Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R, 2019) (Marín, S, 2022) Sin embargo, se ha logrado identificar algunas de

ellas, a corto y largo plazo, entre las que se encuentran dolicocefalia, fracturas, retraso en la velocidad de crecimiento e incluso osteopenia en la edad adulta. (Montaner, A; Fernández, C; Calmarza, P; Rite, S; Oliván, M, 2017) (Milinarsky, A; Fischer, S; Giadrosich, V; Torres, M; Arriagada, M; Arinoviche, R, 2007)

Torró-Ferrero et al. mencionan que algunas de las primeras consecuencias clínicas de la osteopenia son raquitismo, fracturas, deterioro de la función respiratoria y crecimiento deficiente. (Torró, G; Fernández, F.; Gómez, A., 2021)

Se ha demostrado que los niños prematuros a los tres meses (edad corregida a término) tienen un contenido mineral óseo menor que el que tiene uno a término. Según algunos autores, a los seis meses ya presentan valores similares a los del niño a término, en otros artículos retrasan dicha recuperación a los dos años. Existen estudios en los que se demuestra una densidad mineral ósea todavía disminuida respecto al niño a término a la edad de tres y siete años. (Torró, G; Fernández, F.; Gómez, A., 2021)

Estudios observacionales recientes muestran una densidad mineral ósea disminuida, con una mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis, y a su vez mayor riesgo de fractura. Estos resultados fueron más evidentes en los pacientes adultos que fueron recién nacidos con muy bajo peso o peso bajo para la edad gestacional. (Torró, G; Fernández, F.; Gómez, A., 2021)

Con respecto al riesgo de fracturas, Balasuriya et al no encontraron diferencias en la historia previa de fracturas cuando compararon adultos que habían sido pretérmino con a término. Es importante destacar que el estudio se realizó en adultos jóvenes (25-28 años), y las fracturas osteoporóticas aumentan su incidencia a partir de los 65 años. Sin embargo, se ha evidenciado que los adultos que fueron recién nacidos prematuros tienen una talla menor que los que fueron a término. (Balasuriya, C, 2017)

14. PRÓNOSTICO

La enfermedad metabólica ósea del recién nacido se resuelve espontáneamente con administración de calcio adecuado, suplementos de fósforo y vitamina D, por lo que esta patología tiene un buen pronóstico (Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S, 2020). Aunque se trata de una enfermedad autolimitada en algunos casos la recuperación puede durar hasta 2 años. (Montaner, A; Fernández, C; Calmarza, P; Rite, S; Oliván, M, 2017) (Pieltain, C; De Halleux, V; Senterre, T; Rigo, J, 2013)

CAPÍTULO III. METODOLOGIA.

Tipo y diseño de estudio. Se trata de una investigación básica, no experimental, descriptiva y transversal. Consiste en una revisión bibliográfica no sistemática orientada a la actualización de conocimientos relacionados con la osteopenia del recién nacido pretérmino. El alcance descriptivo de la investigación está dado por la descripción de elementos relacionados con la osteopenia en la prematuridad como son la etiopatogenia, factores de riesgo y comorbilidades asociados al desarrollo de esta enfermedad, clínica, criterios diagnósticos, tratamiento y complicaciones. El enfoque de este estudio es cualitativo.

Universo y muestra. El universo de este estudio es de 130 documentos y la muestra es de 76. La muestra fue determinada por aquellos documentos que se filtraron por año de publicación menor a 5 años estrechamente relacionados con el tema a investigar, que no tuvieron sesgos de inclusión o publicación y que además tienen un adecuado esquema metodológico.

Procesamiento de la información. Todos los documentos tienen una actualización menor a 5 años cuya temática es la osteopenia en la prematuridad. Han sido extraídos de bases de datos como Scopus, Pubmed, Cochcrane, Medline, Latindex, Redalyc, Scielo. De revistas científicas como Nature Reviews Endocrinology, Revista Española Endocrinología Pediátrica, Neoreviews, Early Human Development, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, Acta Pediátrica de México, Frontiers in Pediatrics, entre otras. Se incluyó guías de práctica clínica, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales, tesis de postgrado, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Para realizar la búsqueda se utilizó descriptores en inglés y español, mediante la combinación de estos utilizando los siguientes operadores lógicos “Factor, Risk” OR “Risk Factor” AND “Etiology” OR “Causality” AND “Diagnosis” AND “Therapy” OR “Therapeutics” AND “Comorbidity” AND “Bone Disease, Metabolic” OR “Metabolic Bone Diseases” OR “Metabolic Bone Disease” OR “Osteopenia” OR “Low Bone Density” AND “Infants, Premature” OR “Premature Infant” OR “Preterm Infants”. Mientras que en español se utilizó la siguiente ecuación “Factor de Riesgo” AND “Etiología” AND “Diagnóstico” AND “Tratamiento” AND “Comorbilidad” AND “Densidad Mineral Ósea Baja” AND “Bebé Prematuro”.

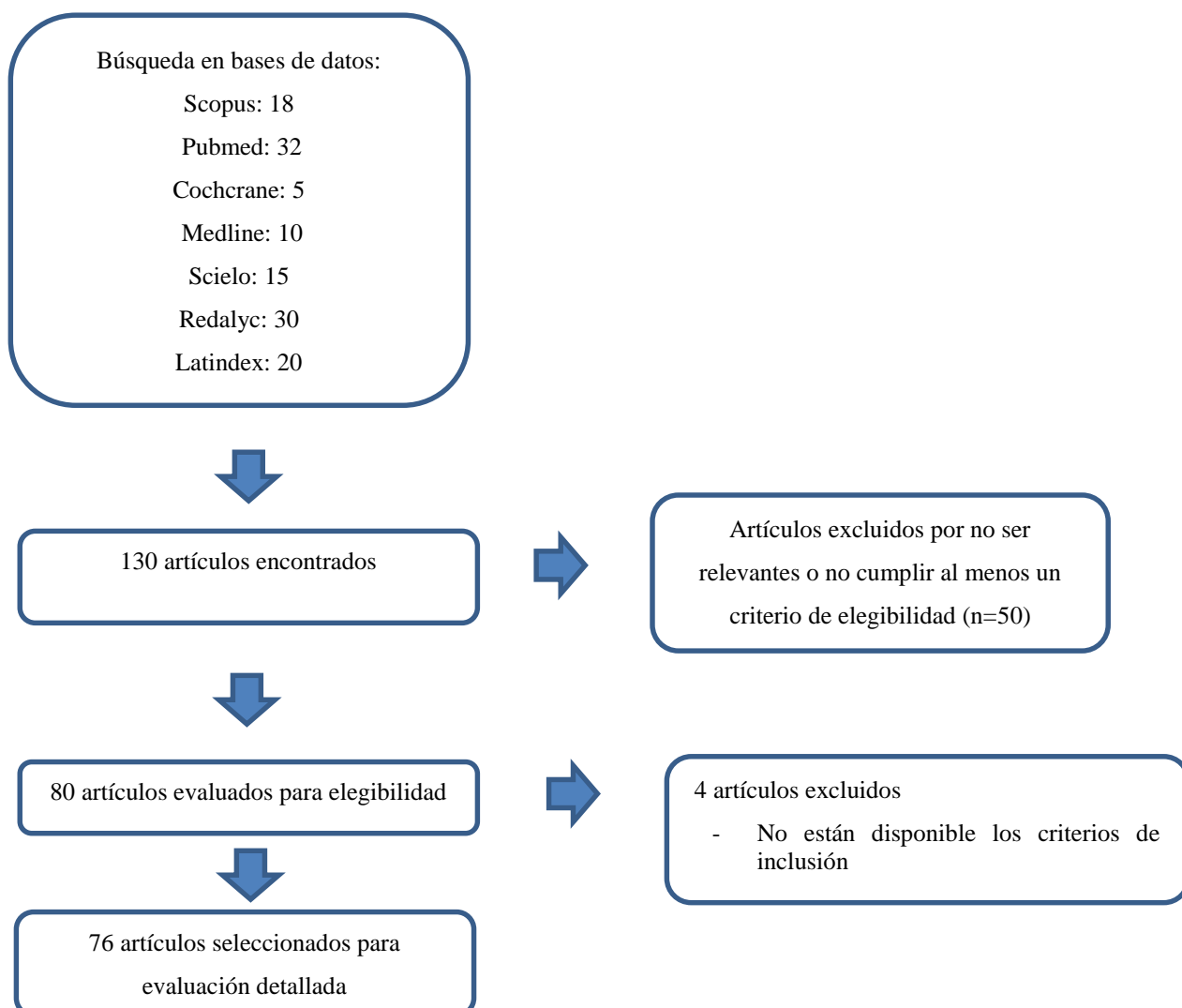
Se incluyó artículos que aportan información acerca de la enfermedad en estudio en neonatos prematuros e incorporan información actualizada acerca de la etiología, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico diferencial, prevención y tratamiento. Además de los principales

factores de riesgo y comorbilidades que predisponen al desarrollo de la osteopenia. Para proceder a la selección se revisaron los resúmenes y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba relacionada con nuestro objetivo. El principal criterio de exclusión fue que los artículos no incluyeran información sobre la osteopenia en pacientes prematuros.

En los documentos acerca de la caracterización clínica de la osteopenia en recién nacidos pretérmino, se observó la organización y país, recomendaciones para inclusión de pacientes y colectivo profesional que comparte su criterio con fundamento científico las diferentes opiniones. De las revisiones sistemáticas se extrajo información sobre autoría, año, finalidad, fuentes de información, y conclusiones. De los artículos originales se extrajo información sobre autoría, revista en la que fue publicado y año de publicación, país donde se realizó el estudio, tipo de estudio, sujetos y origen, medida de resultado y conclusiones.

Técnicas y procedimientos de investigación. Para este estudio se realizó una revisión documental acerca de la osteopenia en los pacientes prematuros.

Consideraciones éticas. En este trabajo de tesis se respeta el derecho de autor.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

4.1.1. Caracterización clínica de la osteopenia del recién nacido pretérmino

Tabla 5: Caracterización clínica de la osteopenia del recién nacido pretérmino

Tiempo de presentación	Manifestaciones clínicas
5-12 semanas de edad	<ul style="list-style-type: none">• Agrandamiento de la fontanela anterior• Ensanchamiento de suturas craneales o craneotabes• Engrosamiento de las uniones costo-condrales• Expansión ósea de las muñecas• Fracturas de costillas y huesos largos• Dificultad respiratoria• Cambios raquíuticos en la unión cartílago-tallo diafisario
18 meses – 12 años de edad	<ul style="list-style-type: none">• Retraso de la maduración dental• Fracturas de bajo impacto• Crecimiento longitudinal menor al esperado respecto a su carril familiar

Nota: (Cava J, Paredes R. 2023)

4.1.2. Factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de osteopenia en prematuros.

Después de haber realizado la revisión bibliográfica se pudo identificar que los factores de riesgo que con mayor frecuencia se señalan en la literatura se dividen de la siguiente manera y son:

Tabla 6: Factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de osteopenia en prematuros

Factores de riesgo gineco obstétricos	Factores de riesgo neonatales	Factores de riesgo relacionados con la atención de salud
<ul style="list-style-type: none">• Pérdida de estrógeno materno• Reservas deficientes maternas de Calcio• Reservas deficientes maternas de Fósforo• Deficiencia materna de vitamina D• Restricción de crecimiento intrauterino• Uso de sulfato de magnesio• Insuficiencia placentaria	<ul style="list-style-type: none">• Prematuridad• Bajo peso al nacer• Sexo masculino	<ul style="list-style-type: none">• Uso de Glucocorticoides• Uso de Antiácidos• Uso de Diuréticos de asa• Uso de Metilxantinas• Uso de Fenobarbital y Fenitoína• Nutrición parenteral total prolongada >4 semanas• Inmovilización• Alimentación con leche materna no fortificada

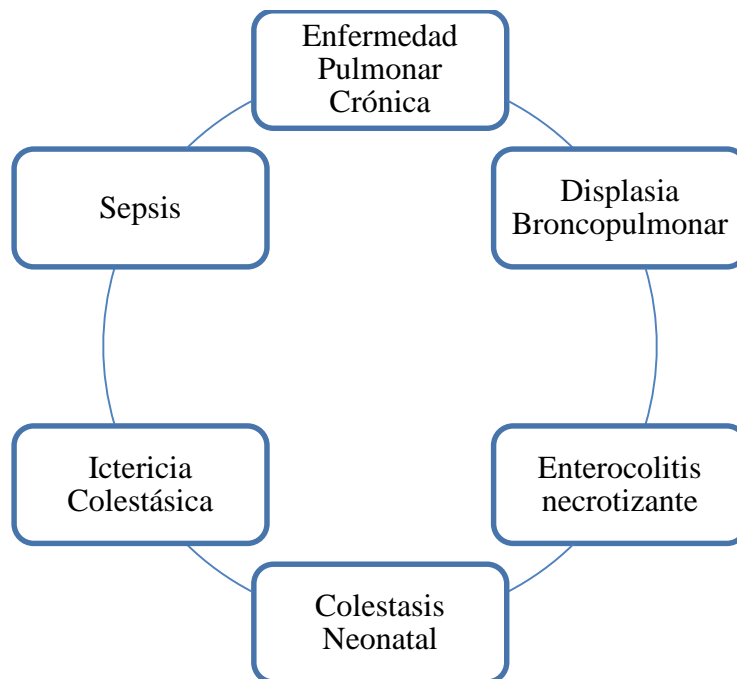
<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia • Corioamnionitis • Parto prematuro 		<ul style="list-style-type: none"> • Dosis suplementarias más bajas de Calcio y Fósforo en el período posnatal • Suplementos excesivos de fosfato
--	--	---

Nota: (Cava J, Paredes R. 2023)

4.1.3. Comorbilidades que se asocian al desarrollo de osteopenia en pacientes prematuros.

Una vez revisada la literatura sobre la enfermedad ósea metabólica de la prematuridad se pudieron identificar las principales comorbilidades que se asocian al desarrollo de esta afección y son las siguientes:

Ilustración 6: Comorbilidades que se asocian al desarrollo de osteopenia en pacientes prematuros



Nota: (Cava J, Paredes R. 2023)

4.1.4. Etiopatogenia, criterios diagnósticos, tratamiento y complicaciones de la osteopenia en prematuros.

Según la literatura revisada la osteopenia en prematuros se debe a que los bebés se ven privados de la acumulación de calcio y fósforo en el útero que ocurre durante el tercer trimestre. Pese a la suplementación, la inmadurez intestinal también contribuye a la

disminución de absorción de calcio. La etiopatogenia de la osteopenia de la prematuridad se puede definir dentro y fuera del útero como se describe en la siguiente tabla:

Tabla 7: Etiopatogenia

Dentro del útero	Fuera del útero
<ul style="list-style-type: none"> - Reservas deficientes maternas de Calcio y fósforo - Deficiencia materna de vitamina D - Crecimiento fetal fisiológico acelerado en el tercer trimestre 	<ul style="list-style-type: none"> -Suplementación nutricional inadecuada a la madre lactante (calcio, fósforo, vitamina D) - Suplemento insuficiente de calcio, fósforo, vitamina D - Restricción excesiva de líquidos en neonatos con MBPN - Pérdida de calcio urinario (deficiencia de fósforo) - Uso de fórmula a término en recién nacidos prematuros - Uso de fórmulas a base de soja o sin lactosa - Colestasis neonatal - Deficiencia hereditaria de pseudovitamina D: tipo 1 (actividad anormal o ausente de la 1-α-hidroxilasa) o tipo 2 (resistencia a la 1,25-dihidroxitamina D en los tejidos) - Medicamentos: furosemida, esteroides, metilxantinas, fenobarbital, fenitoína

Nota: (Cava J, Paredes R. 2023)

A partir de los artículos revisados se pueden resumir los criterios diagnósticos de la siguiente manera:

Tabla 8: Criterios diagnósticos

Diagnóstico Bioquímico	Diagnóstico por Imagen
<ul style="list-style-type: none"> - Fósforo sérico menor de 5.5 mg/dl - Calcio menor de 8.5 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiografía de hueso largo: pérdida de la zona densa de calcificación provisional en la metáfisis, aumento de la lucidez

<ul style="list-style-type: none"> - Fosfatasa alcalina mayor de 800 UI/L o más de 500 con tendencia al alza - Parathormona mayor de 100 pg/L - Vitamina D menor de 30 ng/ml - Reabsorción tubular de fósforo mayor de 95% (TRP)* 	<p>submetafisaria, adelgazamiento de la corteza, deshilachado, extendido o ahuecado de la metafisis.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ecografía cuantitativa: VSO óseo reducida - Tomografía computarizada cuantitativa periférica (DEXA) de columna, fémur proximal, antebrazo y tibia: densidad mineral óseo reducida
---	---

Nota: (Cava J, Paredes R. 2023)

Tras la revisión revisada se resume en las siguientes tablas la recomendación de minerales por vía parenteral y vía enteral, además del tratamiento de acuerdo a la PTH:

Tabla 9: Suplementación de calcio, fosfato y vitamina D en recién nacidos pretérminos con muy bajo peso al nacer

	Nutrición parenteral en las primeras semanas	Nutrición parenteral después de las primeras semanas (ingesta de líquidos 140-150 ml/kg/día)	Alimentación enteral completa (leche materna/fórmula)
Calcio	40-120 mg/kg/día (1-3 mmol/kg/día)	75-90 mg/kg/día (1,8-2,2 mmol/kg/día)	140-160 /100 kcal (AAP) 70 -140 /100 kcal (ESPGHAN)
Fosfato	31-71 mg/kg/día (1.0-2.2 mmol/kg/día)	60-70 mg/kg/día (1.9-2.2 mmol/kg/día)	96-108 mg /100 kcal (AAP) 50-86 mg/100 kcal (ESPGHAN)
Vitamina D	160-280 IU/día	160-280 UI/día	200-400 IU/día (AAP)

Nota: (Faenza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G, 2019)

Tabla 10: Recomendaciones de nutrición enteral para recién nacidos con muy bajo peso

Recomendación	Calcio (mg/kg/día)	Fosfato (mg/kg/día)	Vitamina D (UI/día)

Klein (2002)	150-220	100-130	90-225
Atkinzon (2005)	120-200	70-120	200-1000
Rigo et al (2007)	100-160	60-90	800-1000
ESPGHAN (2009)	120-140	60-90	800-1000
Agostini 2010)	70-140	50-90	-
AAP (2013)	150-220	75-140	200-400
Koletzko (2014)	120-200	60-140	400-1000

Nota: (Klein, C, 2002) (Tsang, R; Uauy, R; Koletzko, B, 2005) (Rigo, J; Pieltain, C; Salle, B, 2007) (Abrams, S, 2013) (Agostoni, C; Buonocore, G; Carnielli, V; De Curtis, M; Darmaun, D; Decsi, T; et al., 2010) (Koletzko, B; Poindexter, B; Uauy, R, 2014) (Marín, S, 2022)

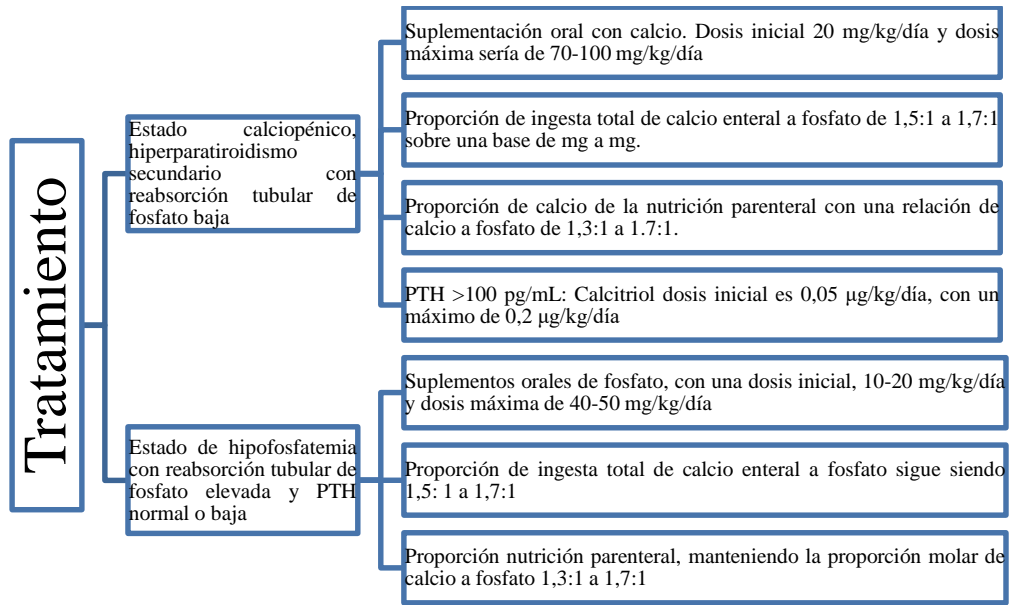
Tabla 11: Ingestas de calcio, fósforo y vitamina D en varias alimentaciones de nutrición enteral a 160 ml/kg por día

Indicador	Leche humana no fortificada	Fórmula normal de bebé	Fórmula para prematuros	Fórmula de transición	Leche humana fortificada
Calcio (mg/kg)	37	50	210-234	125-144	192-197
Fósforo (mg/kg)	21	28	117-129	74-80	103-110
Vitamina D	2.4	400	194-384	125-127	189-253

Nota: (Abrams, S, 2013) (Koletzko, B; Poindexter, B; Uauy, R, 2014) (Kleinman, R; Greer, F, 2014)

En la siguiente ilustración se muestra la conducta a seguir de acuerdo al estado metabólico del paciente:

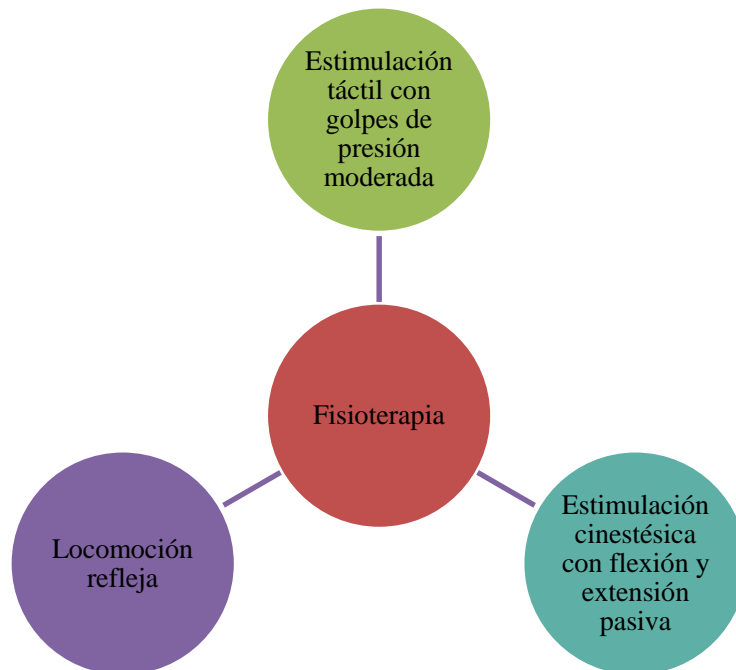
Ilustración 7: Tratamiento de acuerdo al estado metabólico del neonato



Nota: (Cava J, Paredes R. 2023)

En la siguiente ilustración se refleja el tratamiento no farmacológico:

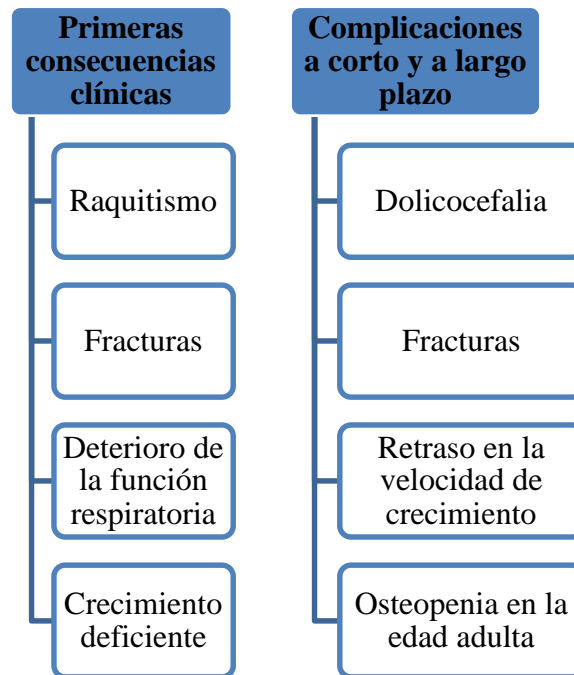
Ilustración 8. Tratamiento no farmacológico



Nota: (Cava J, Paredes R. 2023)

En las siguiente ilustración, se resumen las complicaciones, a corto y a largo plazo:

Ilustración 9 Complicaciones de la osteopenia en prematuros



Nota: (Cava J, Paredes R. 2023)

4.2. DISCUSIÓN

Una vez analizados los diferentes artículos y obtenidos los resultados del estudio podemos comentar que la caracterización clínica de la osteopenia en el recién nacido pretérmino resulta compleja ya que en la mayor parte de los casos se presenta de forma asintomática y los hallazgos clínicos a partir de las 5 semanas de vida generalmente son incidentales, por ejemplo, al realizar una radiografía con otra indicación clínica se encuentran fracturas que dan indicios sobre la enfermedad ósea metabólica en los prematuros.

Posterior al análisis de los resultados obtenidos en diferentes estudios en donde se definen los factores de riesgo gineco obstétricos relacionados a la madre podemos mencionar que los de mayor relevancia son las reservas deficientes de Calcio, Fósforo y Vitamina D las cuales provocaran una transferencia deficiente de minerales al feto, de igual manera se mencionan afecciones que tienen como denominador común la insuficiencia placentaria como es la preeclampsia la cual es una patología de alta incidencia en nuestro país por lo cual es importante identificarlo para un manejo adecuado en la vida postnatal.

En cuanto a los factores de riesgo neonatales relacionado al paciente opinamos que la prematuridad es el mayor desencadenante de esta enfermedad ya que no permite que el feto obtenga el mayor suministro de minerales en el tercer trimestre del embarazo, además

predispone a que el neonato tenga bajo peso al nacer el cual de igual manera es un factor que provocara osteopenia en el prematuro.

Por último, los factores de riesgo relacionados con la atención de salud en donde se implican las diferentes terapias empleadas en estos pacientes las cuales pueden resultar perjudiciales para el desarrollo de osteopenia en el prematuro, identificamos que la literatura menciona de manera unánime el uso de corticoides y diuréticos de asa, por ello es importante realizar un manejo cuidadoso de los mismos y tratar de evitar un uso prolongado de los mismos.

Otro aspecto muy importante a tener en cuenta en este grupo de pacientes son las distintas comorbilidades que pueden presentar de forma simultánea, ya que las mismas influyen en mayor porcentaje hacia el desarrollo de enfermedad ósea metabólica del prematuro, es por ello que después de realizar una lectura crítica de los distintos artículos se han logrado identificar que la displasia broncopulmonar y la enterocolitis necrotizante son las de mayor relevancia ya que en las mismas se requiere hacer uso de fármacos que fueron mencionados anteriormente los cuales provocan osteopenia en estos pacientes, así como también se requiere nutrición parenteral prolongada la cual es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de esta afección.

La etiopatogenia va relacionada con los factores de riesgo anteriormente mencionados, opinamos que las causas de osteopenia en el prematuro fuera del útero son las de mayor relevancia y las que se podrían modificar implementando un mejor manejo en la terapia de estos pacientes.

El diagnóstico se debe realizar de forma bioquímica y por imagen como se mencionan en todos los artículos revisados sin embargo no todos los exámenes propuestos por los artículos serán útiles para todos los pacientes es por eso que creemos que se haga uso de dichas pruebas con mayor sensibilidad y especificidad como por ejemplo la mejor asociación en cuanto a parámetros bioquímicos es obtener niveles séricos de PTH y fósforo ya que un nivel de PTH > 180 mg/dL o un nivel de Fósforo < 4,6 mg/dL se asocian con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%. Y en cuanto a imagen se podría aplicar un mayor uso de la ecografía cuantitativa ya que evita que los neonatos se expongan a radiación, es de menor costo y su manejo dentro de una unidad de cuidados intensivos neonatales resulta más factible.

Desde nuestro punto de vista, al igual que varios autores de los artículos revisados, coincidimos en que la prevención es más importante que el tratamiento. Si se evita en la medida de lo posible los factores de riesgo antes mencionados, se impedirá la aparición de la osteopenia. En cuanto al tratamiento se debe tener en cuenta la suplementación nutricional (de acuerdo con las recomendaciones actualizadas de las asociaciones de pediatría) y la fisioterapia. La suplementación de minerales debe ser individualizada para cada paciente. La locomoción refleja sería la mejor elección de fisioterapia para esta afección. La atención debe ser adecuada para evitar complicaciones tales como dolicocefalia, fracturas, retraso en la velocidad de crecimiento e incluso osteopenia en la edad adulta.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- Se realizó una revisión bibliográfica obteniendo así información detallada sobre la caracterización clínica de la osteopenia del recién nacido pretérmino, denotando que las manifestaciones clínicas inician a partir de las 5-12 semanas de edad, y a su vez pueden tener un segundo tiempo de presentación a partir de los 18 meses hasta los 12 años de edad. Sin embargo, en su mayoría se presenta de forma asintomática.
- Se describieron los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de osteopenia en los prematuros, dentro de los cuales se encuentran los factores de riesgo gineco obstétricos como son las reservas deficientes maternas tanto de calcio, fósforo y vitamina D, ciertas afecciones como la preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, corioamnionitis y parto prematuro. Los factores de riesgo neonatales son la prematuridad y el bajo peso al nacer. Por último, los factores de riesgo relacionados con la atención de salud, son el uso de ciertos medicamentos como los corticoides y los diuréticos de asa, la nutrición parenteral prolongada y la alimentación con leche materna no fortificada.
- Se describieron las comorbilidades que predisponen al desarrollo de la osteopenia las cuales son la enfermedad pulmonar crónica, la displasia pulmonar crónica, la enterocolitis necrotizante, la colestasis neonatal, la ictericia colestásica y la sepsis.
- Se actualizaron los conocimientos relacionados con la etiopatogenia, con los criterios diagnósticos, con el tratamiento y con las complicaciones de la osteopenia en prematuros ya que esto es un punto clave para llegar al diagnóstico precoz y tratamiento temprano de esta afección.

5.2. RECOMENDACIONES

- Para el diagnóstico de la osteopenia del prematuro es importante realizar una identificación precoz por ello recomendamos que las autoridades de salud pertinentes realicen un consenso a través de una guía de práctica clínica en donde se regule de una mejor manera las especificaciones para usar las mejores pruebas tanto bioquímicas como de imagen para el diagnóstico de dicha afección.
- Socializar los resultados del estudio para aportar el nivel de conocimiento sobre elementos diagnósticos-terapéuticos de la osteopenia en el recién nacido.
- Realizar mayor número de estudios de población para tener más evidencia sobre este problema.
- Tras analizar las diferentes comorbilidades que predisponen a la osteopenia en el paciente prematuro, desde nuestro punto de vista recomendamos de ser posible evitar los factores de riesgo postnatales tratando adecuadamente patologías frecuentes en pacientes recién nacidos como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, enfermedad renal o hepática; evitar el mal manejo de medicamentos que podrían causarla como diuréticos en donde se prefiere usar diuréticos tiazídicos; metilxantinas; glucocorticoides y calcitriol, y administrarlos solo en circunstancias especiales.
- De acuerdo con la revisión de varios artículos, en cuanto a tratamiento y prevención de esta patología se refiere es importante que se individualice la alimentación de cada lactante, la suplementación de calcio y fosfatos deben ser obligatorios en la administración de la nutrición parenteral. Estos aportes de calcio y fosfato deben aumentar al inicio de la alimentación enteral y prolongarse durante todo su transcurso. Adicional a estas recomendaciones sugerimos suplementar con una dosis de vitamina D >800 UI puesto que se ha visto mejores resultados con dosis mayores. Y, por último, iniciar fisioterapia con la mayor brevedad posible como método de prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams, S. (2013). Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. *Am. Acad. Pediatr.*, 131(5), 1676–83.
2. Agostoni, C; Buonocore, G; Carnielli, V; De Curtis, M; Darmaun, D; Decsi, T; et al. (2010). Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the european society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 50(1), 85-91.
3. Angelika D, Ugrasena IDG, Etika R, Rahardjo P, Bos AF, Sauer PJJ. (2021). The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation: A prospective, observational study. *Medicine (Baltimore)*, 7(100). doi:10.1097/MD.00000000000025758
4. Arnold A, Dennison E, Kovacs CS, Mannstadt M, Rizzoli R, Brandi ML, et al. (2021). Hormonal regulation of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol*, 17(5), 261–75. doi:http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00477-2
5. Balasuriya, C., et al. (2017). Masa ósea máxima y microarquitectura ósea en adultos nacidos con bajo peso al nacer prematuros o a término: un estudio de cohorte. *Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo*, 102, 2491-2500. doi:https://doi.org/10.1210/jc.2016-3827
6. Caro NC, Dolores Elorza Fernández M. (2014). Prevención de la osteopenia del prematuro. *An Pediatr Contin*, 12(6), 336-9. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-prevencion-osteopenia-del-prematuro-S1696281814702136>
7. Carpenter T. (2020). Etiology and treatment of calcipenic rickets in children. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-treatment-of-calcipenic-rickets-in-children>
8. Carpenter T. (2020). Overview of rickets in children. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-rickets-in-children>
9. Chacham, S; Pasi, R; Chegondi, M; Ahmad, N; Bhusan, S. (2020). Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 332-339.
10. Chang, Y; Lin, X; Zhang, R; Liu, X; Tong, X; Chen, P; Feng, Z. (2021). Expert consensus on clinical management of metabolic bone disease of prematurity. 23(8). doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2105152

11. Chaves, N., & Elorza, D. (2014). Prevención de la osteopenia del prematuro . *12*(6).
12. Chen, Wenwen; Zhang, Zhenhai; Dai, Shuzhen; Xu, Liping. (2021). Risk factors for metabolic bone disease among preterm infants less than 32 weeks gestation with Bronchopulmonary dysplasia. *21*(235). doi:10.1186/s12887-021-02705-0
13. Chinoy, A; Mughal, M; Padidela, R. (2019). Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences.
14. Christmann V, van der Putten ME, Rodwell L, Steiner K, Gotthardt M, van Goudoever JB, et al. (2018). Efecto de la ingesta nutricional temprana sobre el crecimiento a largo plazo y la mineralización ósea de ex-bebés de muy bajo peso al nacer. *Hueso*(108), 89–97. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328217304829>
15. Cohen A., Drake M.T. (2019). Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-osteomalacia>
16. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. (2020). *Asociación Española de Pediatría*. Retrieved Mayo 7, 2023, from Asociación Española de Pediatría: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/fenitoina-difenilhidantoína>
17. Cubillos, M; Mena, P. (2017). Hipofosfemia en recién nacidos prematuros: un trastorno bimodal. *89*(1). doi:10.4067/S0370-41062018000100010
18. Czech-Kowalska J. (2020). Mineral and nutritional requirements of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*, *25*(1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101071>
19. Delgado, K; Lima, V; Escalante, F; Mejía, A; Goldaracena, F. (2021). ESTUDIO ALEATORIZADO CON DOS ESQUEMAS DIFERENTES DE VITAMINA D EN RECIÉN NACIDOS CON PESO MENOR DE 1500 GRAMOS Y SU EFECTO EN LA OSTEOPENIA DEL PREMATURO. San Luis de Potosí: UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.
20. Duchon, J., Barbian, M. E., & Denning, P. W. (2021). Necrotizing Enterocolitis. *48*. doi:10.1016/j.clp.2021.03.002
21. Dursun, M., Ozcabi, B., & Sariaydin, M. (2022). Factors Affecting Metabolic Bone Disease of Prematurity: Is Hypothyroxinemia Included? *56*(1). doi:10.14744/SEMB.2021.99076

22. Faeinza, M; D'Amato, E; Natale, M; Grano, M; Chiarito, M; Brunetti, G; D'Amato, G. (2019). Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. 7(143). doi:10.3389/fped.2019.00143
23. Feldman, A., & Sokol, R. (2020). Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. 29. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150945
24. Gaio, P; Verlato, G; Daverio, M; Cavicchiolo, M; Nardo, D; Pasinato, A; de Terlizzi, F; Baraldi, E. (2017). Incidence of metabolic bone disease in preterm infants of birth weight <1250 g and in those suffering from bronchopulmonary dysplasia. 1(6). doi:10.1016/j.clnesp.2017.09.008
25. Galletti, M. (2019). Hipofosfatemia temprana asociada al uso de nutrición parenteral agresiva en prematuros: estudio de cohorte, multicéntrico. Buenos Aires: Hospital Italiano de Buenos Aires. Retrieved from <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greenstone/collect/tesisyt/index/assoc/D1157.dir/tesis-galletti-maria.pdf>
26. Galvis, S; Duarte, L; Villarreal, A; Niño, M; Africano, M; Ortega, O. (2022). Enfermedad ósea metabólica del prematuro: revisión de tema. 35(2). doi:10.18273/revmed.v35n2-2022012
27. Herrera, A. (2017). MARCADORES BIOQUÍMICOS Y SU RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE OSTEOPENIA EN NEONATOS DE ALOJAMIENTO CONJUNTO DEL HOSPITAL BÁSICO JIPIJAPA. Jipijapa. Retrieved from <http://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/906/1/Proy.-de-Titulacion.pdf>
28. Hsu P-C, Tsao P-N, Chou H-C, Huang H-C, Yen T-A, Chen C-Y. (2023). Sodium glycerophosphate use in parenteral nutrition improves mineral metabolism in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* , 253, 63-71. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36255046/>
29. Huacón, J. (2019). Estudio descriptivo, epidemiológico, observacional, transversal de dos cohortes para comparar la osteopenia y otros biomarcadores entre aquellos que consumen leche materna exclusiva vs los que reciben leche materna y leche de formula en prematuros <1500g. Quito: Universidad San Francisco de Quito. Retrieved from <https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/7835/1/140966.pdf>
30. Huacón, J; Chango, A. (2018). La alimentación con lactancia materna exclusiva es un factor de riesgo para osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos y

- menores de 32 semanas de gestación en comparación leche materna fortificada o leche de fórmula. *19*(2).
31. Jandta, S. R., Gerzson, L. R., & de Almeida, C. S. (2017). Fisioterapia motora na prevenção e tratamento da osteopenia da prematuridade: uma revisão integrativa. *10*(4). doi:10.15448/1983-652X.2017.4.26147
 32. Karpen, H. (2017). Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. *45*(1). doi:10.1016/j.clp.2017.11.005
 33. Kavurt, S; Demirel, N; Yücel, H; Unal, S; Taşcı, Y; Yagmur, A. (2021). Evaluation of radiologic evidence of metabolic bone disease in very low birth weight infants at fourth week of life. *41*. doi:10.1038/s41372-021-01065-y
 34. Klein CJ. (2002). Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr*, *132*(6), 1395S-1577S. doi:10.1093/jn/132.6.1395S
 35. Kleinman RE, Greer FR. (2014). *Pediatric Nutrition Handbook* (7th ed ed.). American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village.
 36. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. (2014). Nutritional Care of Preterm Infants. *Scientific Basis and Practical Guidelines (World Review of Nutrition and Dietetics, 110*, 140-151.
 37. Kovacs C. (2015). Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev*, *91*(11). doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.007
 38. Kovacs C, Ward L. (2020). Physiology of calcium, phosphorus, and bone metabolism during fetal and neonatal development. *In: Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology. Elsevier*, 573–86.
 39. Mansur, J. L., Oliveri, B., Giacoia, E., Fusaro, D., & Costanzo, P. R. (2022). Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *14*. doi:10.3390/nu14091900
 40. Marín S. (2022). Enfermedad metabólica ósea del prematuro. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, *13*. Retrieved from <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=746&idlangart=EN>
 41. Marin-Puyalto J, Gomez-Cabello A, Gonzalez-Agüero A, Gomez-Bruton A, Matute-Llorente A, Casajús JA, et al. (2018). Is vibration training good for your bones? An

- overview of systematic reviews. *Biomed Res Int*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30519579/>
42. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud J-C, Senterre T, et al. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr*, 37, 2360-5. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418311695>
 43. Milinarsky A, Fischer S, Giadrosich V, Torres MT, Arriagada M, Arinovich R, et al. (2007). Normalización de la densidad mineral ósea en niños nacidos prematuros en Viña del Mar, Chile. *Rev Med Chile*, 135, 1546-50.
 44. Montaner, A; Fernández, C; Calmarza, P; Rite, S; Oliván, M. (2017). Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. 88(4). doi:10.4067/S0370-41062017000400007
 45. Moreira A, Jacob R, Lavanada L & Escaname E. (2015). Enfermedad ósea metabólica de la prematuridad. *Neoreviews*, 16(11), 631–641. doi:<https://doi.org/10.1542/neo.16-11-e631>
 46. Motokura K, Tomotaki S, Hanaoka S, Yamauchi T, Tomotaki H, Iwanaga K, et al. (2021). Appropriate phosphorus intake by parenteral nutrition prevents metabolic bone disease of prematurity in extremely low-birth-weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 45(6), 1319–26. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789876/>
 47. Motokura, K; Tomotaki, S; Hanaoka, S; Yamauchi, T; Tomotaki, H; Iwanaga, K; Kawai, M. (2020). Appropriate Phosphorus Intake by Parenteral Nutrition Prevents Metabolic Bone Disease of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. 45(6). doi:10.1002/jpen.1993
 48. Nieto-Flores, A. G., Pinacho-Velázquez, J. L., Iglesias-Leboreiro, J., Bernárdez-Zapata, I., Ramos-Méndez, A. M., Pérez-Lara, A., & Acuña-Tovar, M. (2018). Asociación de niveles séricos de paratohormona intacta con marcadores de enfermedad metabólica ósea en prematuros. 85(6).
 49. Ortega, N; Vasco, S. (2021). Sobrevida y principales causas de morbilidad y mortalidad en prematuros en Ecuador. 2(1). doi:10.46721/tejom-vol2issEsp-2022-1-13
 50. Osegueda, J; Neria, E; Orozco, L. (2022). Enfermedad metabólica ósea del prematuro. 43(4). doi:<https://doi.org/10.18233/APM43No4pp253-2572347>

51. Osegueda, J; Neria, E; Orozco,L. (2022). Enfermedad metabólica ósea del prematuro. *43*(4).
52. Perrone, M; Casirati, A; Stagi, S; Amato, O; Piemontese, P; Liotto, N; Orsi, A; Menis, C; Pesenti, N; Tabasso, C; Roggero, P; Mosca, F. (2022). Don't Forget the Bones: Incidence and Risk Factors of Metabolic Bone Disease in a Cohort of Preterm Infants. *23*. doi:10.3390/ijms231810666
53. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. (2013). Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet., 106*, 181-8.
54. Rayannavar, A; Calabria, A. (2020). Screening for Metabolic Bone Disease of Prematurity. *25*(1). doi:10.1016/j.siny.2020.101086
55. Rigo J, Pieltain C, Salle B, et al. (2007). Enteral calcium, phosphate and vitamin. *Acta Paediatr, 96*(7), 969-974. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00336.x.
56. Rocha, G., Guimarães, H., & Pereira-da-Silva, L. (2021). The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. *18*. doi:10.3390/ijerph18126245
57. Rodrigues YL, Lima Júnior UM de. (2022). MPLICAÇÕES DO USO DA VITAMINA D EM PREMATUROS. *Brasília Médica, 59*(1-10). Retrieved from <http://www.rbm.org.br/details/442>
58. Rudas, Á. (2019). FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A OSTEOPENIA EN PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA INTERMEDIOS DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA EN EL AÑO 2018. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca.
59. Ryan B, Kovacs C. (2021). Maternal and fetal vitamin D and their roles in mineral homeostasis and fetal bone development. *J Endocrinol Invest, 44*(4), 643–59. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-020-01387-2>
60. Schulz EV, Wagner CL. (2020). History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med, 25*(1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101069>
61. Schwarz S.M. (2017). Rickets. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/985510-overview>

62. Sethi A, Priyadarshi M, Agarwal R. (2020). Mineral and bone physiology in the foetus, preterm and full-term neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*, 25(1). doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2019.101076>
63. Soibelman, R; Silveira, R. (2019). The challenges of neonatal sepsis management. 96(1). doi:10.1016/j.jpmed.2019.10.004
64. Soriano, J; Martín, Y; Pallás, C; García, P; Ginovart, G; Jiménez, A; Loureiro, B; Torres, M.J. (2019). Evaluación y seguimiento del recién nacido prematuro menor de 1.500 gramos y/o menor de 32 semanas de gestación. 23(3).
65. Spigolon E, Cimolato I, Priante E, Bonadies L, Visentin S, De Terlizzi F, et al. (2022). Diet in pregnant women that delivered prematurely and preterm newborn's bone status. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33(15), 2859–66. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1807507>
66. Tan, Y., Tsao, P., Chou, H., Yen, T., & Chen, C. (2020). Tan, Y., Tsao, Hypophosphatemia as an Early Metabolic Bone Disease Marker in Extremely Low Birth Weight Infants After Prolonged Parenteral Nutrition Exposure. 45(6). doi:10.1002/jpen.2010
67. Tominaga, T., Ikeda, K., & Awazu, M. (2022). Transient hypercalcemia followed by hypocalcemia in a preterm infant after maternal magnesium sulfate therapy. 31(2). doi:10.1297/cpe.31.2021-0061
68. Torró Ferrero G. (2021). Efecto de la locomoción refleja en la prevención de la osteopenia en el bebé prematuro. *Universidad de Murcia* . Retrieved from <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/105062>
69. Torró, G; Fernández, F.; Gómez, A. (2021). Physical Therapy to Prevent Osteopenia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Children*, 8(664). doi:<https://doi.org/10.3390/children8080664>
70. Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, et al. (2005). Nutrition of the Preterm Infant:. 2nd ed. Cincinnati: Digital Educational.
71. Vaca, D., & Favier, M. (2023). Suplementación con vitaminas, minerales y otros micronutrientes durante el embarazo. 102. doi:10.5281/zenodo.7844151
72. Wang, J; Zhao, Q; Chen, B; Sun, J; Huang, J; Meng, J; Li, S; Yan, W; Ren, C; Hao, L. (2022). Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: A meta-analysis. doi:10.1371/journal.pone.0269180

73. Xiao-Ri, H., Can, L., Yuan-Qiang, Y., Pei-Jia, W., Xiang-Hong, C., Yu-Jun, C., . . . Jin-Tao, H. (2021). Risk factors for metabolic bone disease of prematurity in very/extremely low birth weight infants: a multicenter investigation in China. 23(6). doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2012055
74. Zhang S, Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Liang X, et al. (2022). Efecto del ejercicio sobre la densidad mineral ósea en pacientes con osteoporosis y osteopenia: una revisión sistemática y un metanálisis en red. *J Clin Nurs*, 31(15-16), 2100–11. doi:http://dx.doi.org/10.1111/jocn.16101
75. Zhang, H; Jia, Q; Piao, M; Chang, Y; Zhang, J; Tong, X; Han, T. (2021). Screening of Serum Alkaline Phosphatase and Phosphate Helps Early Detection of Metabolic Bone Disease in Extremely Low Birth Weight Infants. 9. doi:10.3389/fped.2021.642158
76. Zuniga RD dos R, Lamegal MV, Rodrigues DB, Veiga GL da, Pereira EC, Gascón TM, et al. (2023). La vitamina D y su relación con las enfermedades oculares: una revisión sistemática. *Revista de Ciencias de la Salud y Afines NU*. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-1762915>Terapia

ANEXOS

APROBACIÓN DEL TEMA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



Decanato
FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD



Riobamba, 25 de enero de 2023
Oficio No. 0053-RD-FCS-2023

Señor / ita
JESSICA ALEJANDRA CAVA GUANGA
RICARDO PATRICIO PAREDES CALERO
**ESTUDIANTES DE LA CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD - UNACH**
De mi consideración. –

Cúmpleme informar a usted la resolución de Decanato de la Facultad de Ciencias de la Salud, que corresponde al 25 de enero de 2023.

RESOLUCIÓN No. 0053-D-FCS-25-01-2023: Aprobar el tema, perfil del proyecto de investigación, Tutor y Miembros de Tribunales de la carrera de Medicina. Oficio N°008-CM-FCS-FC-2023, Comisión de Carrera y CID de la Facultad:

No	Estudiantes	Tema Proyecto de investigación presentado a revisión	Tema Proyecto de investigación revisado y APROBADO por la Comisión y CID	Informe de la Comisión de Carrera	Tutor de tesis Artículos 22- Reglamento Titulación Especial para carreras no vigentes	Tribunal de sustentación de tesis. Artículos 22- Reglamento Titulación Especial para carreras no vigentes
1	JESSICA ALEJANDRA CAVA GUANGA RICARDO PATRICIO PAREDES CALERO	FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE OSTEOPENIA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS.	CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA OSTEOPENIA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO	APROBADO Dominio emergente Salud como producto social Línea de investigación: Salud	Tutor: Dra. Denny Mabel Carrera Salva Miembros: Dr. Carlos Mantilla Dra. Dayvi Crespo Vallejo	Delegado Decano: Dr. Enrique Ortega Salvador Miembros: Dr. Carlos Mantilla Dra. Dayvi Crespo Vallejo

Atentamente,

GONZALO EDMUNDO BONILLA BULGAR

Dr. Gonzalo Bonilla P.
**DECANO DE LA FACULTAD
CIENCIAS DE LA SALUD – UNACH**

Adj: Documentos originales (D)
e.c. Archivo

Elaboración de Resoluciones Decanato: 25-01-2023 MSc. Ligia Viteri
Transcripción Resoluciones Decanato: 25-01-2023 Tlga. Francisca Jara
Revisado y Aprobado: Dr. Gonzalo Bonilla



CIENCIAS DE LA SALUD SOLUDABLE recomienda utilizar ropa y calzado que cubra áreas expuestas a sol, gafas, gorra o sombrero para la realización de actividades al aire libre, que de preferencia se realicen en espacios con sombra entre las 10:00 y 15:00, crema fotoprotectora de amplio espectro resistente al agua todos los días y cada dos horas si hay exposición al Sol. La protección solar y cuidado de la piel es nuestra responsabilidad. POR NUESTRA PIEL SOLUDABLE.



Av. Antonio José de Sucre, Km. 1.5
Teléfono (593-3) 373-0880, ext: 1503
Riobamba - Ecuador

Unach.edu.ec
en movimiento



BUSQUEDA DE INFORMACIÓN USANDO OPERADORES LÓGICOS

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term="Factor%2C+Risk"+OR+"Risk+Factor"+AND+"Etiology"+OR+"Causality"+AND+"Diagnosis"+AND+"Therapy"+OR+"Therap... An official website of the United States government. Here's how you know.

NIH National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information

PublMed® "Factor, Risk" OR "Risk Factor" AND "Etiology" OR "Causality" AND "Diagnosis" Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 2,541 results Page 1 of 255

Filters applied: Meta-Analysis, Review, Systematic Review, in the last 5 years. Clear all

RESULTS BY YEAR 2018-2023

TEXT AVAILABILITY Abstract

Necrotizing Enterocolitis.
1 Duchon J, Barbian ME, Denning PW.
Cite Clin Perinatol. 2021 Jun;48(2):229-250. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.002.
PMID: 34030811 Review.
Share Necrotizing enterocolitis (NEC) is an inflammatory **disease** affecting **premature infants**. Intestinal microbial composition may play a key role in determining which **infants** are predisposed to NEC and when **infants** are at highest **risk** of devel ...

Family Integrated Care for **Preterm Infants**.

RECOPIACIÓN DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS PARA LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Drive Buscar en Drive

+ Nuevo

Mi unidad Computadoras Compartidos conmigo Recientes Destacados Spam Papelera Almacenamiento 6.97 GB de 15 GB utilizado(s) Obtener más almacenamiento

Compartidos conmigo > ARTICULOS TESIS

Tipo de archivo Personas Última modificación

Nombre	Propietario	Última modifi...	Tamaño del
screening rayannavar2020.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	555 KB
s00431-021-04081-4.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	423 KB
PRONOSTICO christmann2018.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	477 KB
ijms-23-10666.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	266 KB
gaio2017.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	395 KB
FISILOGIA sethi2019.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	2.1 MB
FISILOGIA kovacs2015.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	446 KB
FISILOGIA ACTUALIZADA kovacs2020.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	873 KB
FISIO arnold2021.pdf	Jessica Cava	12 mar 2023	4 MB