

## Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro

### Risk factors and biochemical markers in metabolic bone disease of premature newborns

Alicia Montaner Ramón<sup>a</sup>, Cristina Fernández Espuelas<sup>b</sup>, Pilar Calmarza Calmarza<sup>c</sup>, Segundo Rite Gracia<sup>d</sup>, María Jesús Oliván del Cacho<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Licenciada en Medicina. Especialista en Pediatría y áreas específicas. Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup>Licenciada en Medicina. Especialista en Pediatría y áreas específicas. Médico adjunto de la Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup>Especialista en Bioquímica y análisis clínicos. Facultativo especialista adjunto del Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>d</sup>Licenciado (a) en Medicina. Especialista en Pediatría y áreas específicas. Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza. Médico adjunto de la Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 17 de septiembre de 2016; aceptado el 23 de enero de 2017

#### Resumen

**Introducción:** La enfermedad metabólica ósea (EMO) del recién nacido prematuro (RNPT) es una complicación de origen multifactorial, que ha ido en aumento, consecuencia de la disminución progresiva de la mortalidad. El objetivo del estudio fue analizar los factores de riesgo (FR) pre y postnatales relacionados con la EMO severa y sus marcadores analíticos. **Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó RNPT nacidos con menos de 32 semanas y/o peso menor de 1.500 g entre enero de 2012 y diciembre de 2014. Se analizó la muestra en función del desarrollo de EMO severa. **Resultados:** 139 pacientes, con 25(OH)D3 media de  $70,68 \pm 25,20$  nmol/l, mayor en los nacidos en primavera-verano que en otoño-invierno ( $80,94 \pm 25,33$  vs  $61,13 \pm 21,07$ ;  $p = 0,000$ ). Los pacientes con EMO severa presentaron valores de 25(OH)D3 similares al resto de pacientes ( $65,61 \pm 26,49$  vs  $72,07 \pm 24,89$ ;  $p = 0,283$ ), y superiores de fosfatasa alcalina (FA) ( $1314,19 \pm 506,67$  vs  $476,56 \pm 188,85$ ;  $p = 0,000$ ). Mediante curva ROC se calculó un punto de corte de FA de 796,5 IU/l (S 95,2%, E 92,4%). Los FR más asociados al desarrollo de EMO severa fueron el crecimiento intrauterino restringido, el peso al nacimiento y la duración de ventiloterapia y nutrición parenteral. **Conclusiones:** Las cifras de FA son las que mejor se relacionan con el desarrollo de EMO severa. El riesgo de ésta aumenta a mayor número de factores de riesgo y menores cifras de vitamina D3. Niveles de 25(OH)D3 por encima de 70 nmol/l parecen proteger del desarrollo de EMO, incluso en pacientes con múltiples factores de riesgo.

#### Palabras clave:

Prematuridad, enfermedad metabólica ósea, fosfatasa alcalina, sensibilidad, especificidad

## Abstract

**Background:** Metabolic bone disease (MBD) of prematurity is a complication of multifactorial aetiology, which has been increasing, due to progressive decrease in mortality of preterm newborns. The aim of the study was to analyze risk factors of severe MBD and its analytical markers. **Patients and Method:** Retrospective study involving preterm infants less than 32 weeks gestational age and/or weight less than 1,500 g born between January 2012 and December 2014. Comparison was made according to the presence of severe MBD. **Results:** 139 patients were recruited. Mean value of 25(OH)D3 was  $70.68 \pm 25.20$  nmol/L, being higher in patients born in spring-summer than in autumn-winter ( $80.94 \pm 25.33$  vs  $61.13 \pm 21.07$ ;  $p = 0.000$ ). Levels of 25(OH)D3 were similar in patients with severe MBD compared with the rest of patients ( $65.61 \pm 26.49$  vs  $72.07 \pm 24.89$ ,  $P = 0.283$ ). Higher levels of alkaline phosphatase (AP, IU/L) ( $1314.19 \pm 506.67$  vs  $476.56 \pm 188.85$ ;  $p = 0.000$ ) were found in these patients. Cutoff point of AP 796.5 IU/L (S 95.2%, specificity 92.4%) was calculated by ROC curve. The risk factors most associated to severe EMO were restricted fetal growth, birth weight, duration of ventilation therapy and parenteral nutrition. **Conclusions:** AP levels were the best marker of severe MBD development. EMO risk increases with the number of risk factors and lower levels of 25(OH)D3. Levels of 25(OH)D3 higher than 70nmol/L appear to protect from the development of severe MBD, even in patients with multiple risk factors.

## Keywords:

Prematurity, Metabolic bone disease, alkaline phosphatase, sensitivity, specificity

## Introducción

La enfermedad metabólica ósea (EMO) es la nueva designación para la osteopenia del prematuro, complicación propia de la prematuridad, que se caracteriza por una reducción del tejido osteoide y del componente mineral óseo (CMO) y por alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfo-cálcico, que puede ser propiciada por varios factores nutricionales y biomecánicos como el déficit de nutrientes, la inmovilización y la nutrición parenteral prolongadas y el empleo de medicaciones antagónicas con el metabolismo óseo<sup>1-3</sup>. Aunque previamente la incidencia de esta patología era similar o incluso mayor a la actual, la disminución progresiva de la mortalidad en los últimos años y la mayor experiencia clínica, han hecho que hoy en día la búsqueda sistemática de la osteopenia o EMO del prematuro sea una práctica clínica habitual en los centros con experiencia en neonatología. Este hecho está permitiendo que cada vez con mayor frecuencia se esté diagnosticando y tratando precozmente la patología, incluso en formas leves que previamente no se detectaban<sup>4</sup>.

El período de mayor desarrollo del esqueleto es durante la vida fetal, fundamentalmente al final del tercer trimestre<sup>5,6</sup>. El neonato que nace prematuramente se ve privado de estas aportaciones necesarias para la mineralización adecuada. Además, la afectación de la placenta de forma crónica, altera el transporte de fosfato, que puede condicionar la osteopenia en los niños con restricción del crecimiento<sup>7,8</sup>.

La incidencia actual de la EMO se desconoce. En los últimos estudios, se cifra en algo más de la mitad de los recién nacidos (RN) con menos de 28 semanas de edad gestacional (SEG) o peso de recién nacido (PRN)

menor a 1.000 g; y en uno de cada 4-5 de los menores de 1.500 g<sup>9,10</sup>. Está estrechamente asociada con la EG, el PRN, el tipo de alimentación con retraso de los aportes enterales y con la gravedad del proceso total. Así, el riesgo de afectación ósea es mayor en los prematuros en situación clínica grave; siendo común la historia de prematuridad extrema con muy bajo peso<sup>2,3</sup>.

La patología se desarrolla generalmente a partir de las 4 semanas de vida, con amplia variabilidad clínica, desde formas leves asintomáticas, hasta el clásico raquitismo, favorecedor de múltiples fracturas y alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, si la desmineralización es grave<sup>11</sup>.

El diagnóstico es fundamentalmente analítico, por lo que es necesario realizar determinaciones seriadas en los recién nacidos prematuros (RNPT) con factores de riesgo de la enfermedad. Ninguno de los parámetros puede considerarse de forma aislada como marcador de EMO, aunque el más empleado es la fosfatasa alcalina sérica. La cifras que determinan el diagnóstico no están claramente definidas en la literatura, pero en algunas series se acepta que por encima de 500 IU/l, y en otras por encima de 700 IU/l, tiene alta sensibilidad y especificidad<sup>1,12,13</sup>.

El diagnóstico definitivo de EMO lo dará la densitometría, sin embargo, su disponibilidad en las unidades neonatales es escasa. A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad, aun no están claras las cifras de corte de los marcadores analíticos que nos determinan una alta sospecha de EMO, y a pesar de que los factores de riesgo están bien definidos, no está claro si pueden existir otros factores protectores que puedan evitar el desarrollo de EMO a pesar de combinarse con múltiples factores de riesgo<sup>14-16</sup>.

Aunque la EMO es una enfermedad autolimitada en el tiempo, la recuperación puede durar hasta 2 años<sup>17</sup>. Algunos estudios evidencian incluso retrasos de crecimiento postnatal a los 8-12 años de edad<sup>18,19</sup>. Por tanto, si fracasa la prevención, se estará favoreciendo la presencia de fracturas, dolicocefalia y retrasos en la velocidad de crecimiento, además de otros efectos a largo plazo, como la osteopenia en edad adulta<sup>16,19</sup>.

Por ello, en el presente estudio se pretenden analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de EMO severa y los marcadores analíticos de la enfermedad, con el objetivo de buscar puntos de corte en los diferentes parámetros bioquímicos que permitan identificar el desarrollo de enfermedad ósea.

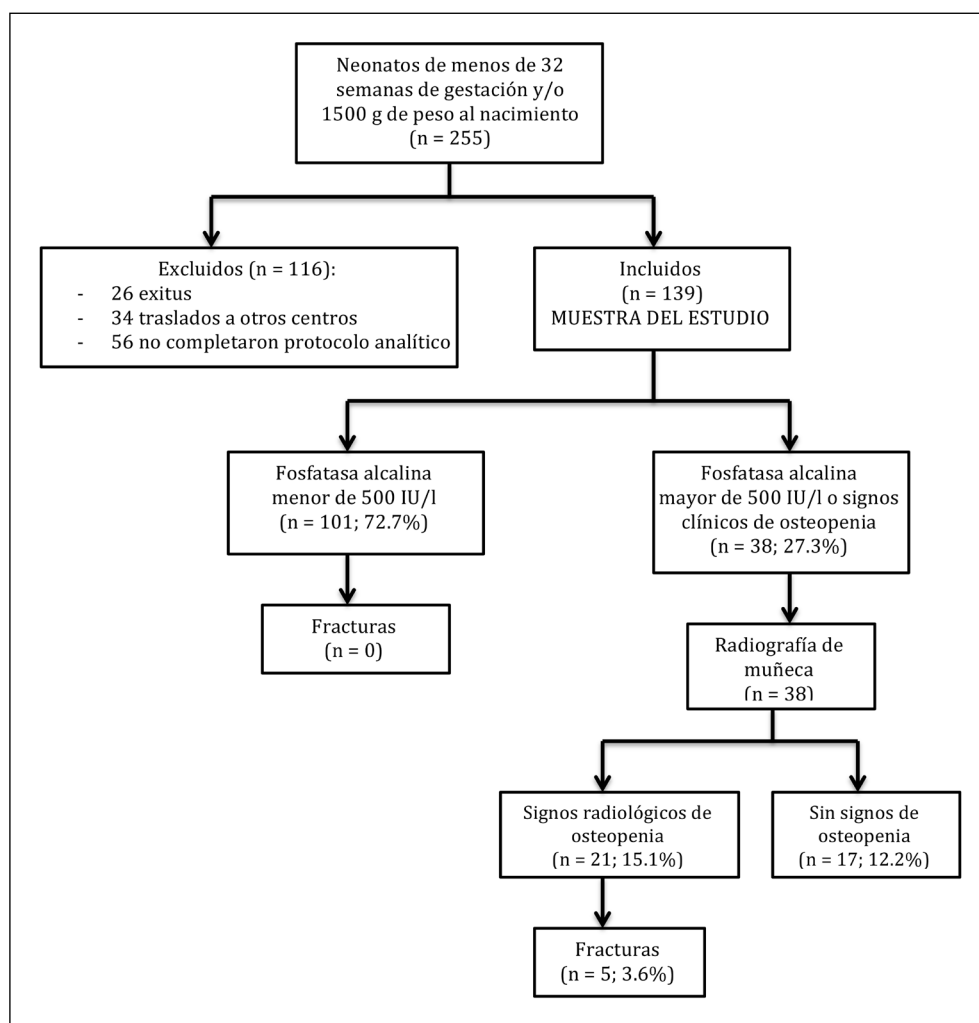
## Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó a todos los RNPT de menos de 1.500 g de PRN y/o menos de 32 SEG,

nacidos entre enero de 2012 y diciembre de 2014 e ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España (centro con 4.000-4.500 partos y 80-100 RNPT menores de 1.500 g o 32 SEG al año).

Fueron excluidos los pacientes que fallecieron o fueron trasladados de centro antes del alta y aquellos a los que no se realizó extracción analítica por situación clínica de gravedad en ese momento o fallo en la aplicación del protocolo. El proceso de inclusión de pacientes se detalla en la figura 1.

El protocolo diagnóstico-terapéutico de nuestro centro incluye la realización de analítica sanguínea con calcio, fósforo, 25(OH)vitamina D3 y fosfatasa alcalina (FA) a las 3-4 semanas de vida, o antes si existe sospecha clínica de osteopenia o fracturas (por presencia de deformidades óseas, dolor a la palpación ósea, hallazgo casual en radiografía por otro motivo o alteraciones analíticas como hipofosfatemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia o hipercalcemia detectadas en control realizado por otra causa). Las muestras se procesan



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes.

inmediatamente tras su extracción en el laboratorio de bioquímica del propio hospital. Posteriormente se realizan controles seriados cada 2-3 semanas hasta el alta hospitalaria. Si en cualquier determinación la FA es mayor de 800 IU/l, hay alteraciones iónicas o imágenes sugestivas de EMO o fracturas en la radiografía, se añade la paratohormona (PTH) para valorar la estimulación del remodelado óseo. La radiografía de muñeca se realiza con FA por encima de 500 IU/l y ante sospecha clínica de EMO o fracturas, para valorar si existen signos radiológicos de osteopenia (en nuestra muestra definimos a los pacientes con EMO severa por la presencia radiológica de cambios metafisarios con rarefacción, deshilachamiento y formación de copa de la placa de crecimiento o despegamiento perióstico de la diáfisis). Aquellos con signos radiológicos de EMO o con FA elevadas por encima de 800 UI/L reciben tratamiento con suspensiones orales de carbonato cálcico (30-50 mg/kg/día) y fósforo (inicio en 10-20 mg/kg/día y aumento hasta máximo 100 mg/kg/día)

En nuestro centro se inicia nutrición parenteral (NP) el primer día de vida en todos los pacientes de

menos de 32 SEG y/o PRN menor a 1.500 g, con aportes iniciales de calcio de 50-60 mg/kg y de fósforo de 40-50 mg/kg que se ajustan en función de controles analíticos. Se intenta iniciar lo más precozmente posible la nutrición enteral (NE) con leche materna o donada de banco y se suspende la NP a partir de los 120 ml/kg de NE. A partir de la ingesta de 100 ml/kg de leche se inicia la fortificación de ésta. El aporte habitual de vitamina D que se pauta a los neonatos es de 400 IU al día.

Para la obtención de los datos se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes. Se recogieron variables antenatales y del período neonatal inmediato (embarazo único o múltiple, sexo, motivo del parto, administración de corticoides prenatales, edad gestacional, antropometría al nacimiento, test de Apgar, reanimación en la sala de partos), variables de evolución neonatal (soporte respiratorio y hemodinámico y su duración, empleo de diuréticos y otras medicaciones, momento del inicio de NE y retirada de NP), marcadores analíticos del metabolismo fosfo-cálcico (iones, 25(OH)vitamina D, FA y PTH) y presencia radiológica de EMO severa o fracturas.

**Tabla 1. Características demográficas de la muestra global**

Características	Muestra global
Sexo masculino	67 (48,2%)
Peso al nacimiento (g)	1.250 (480-1.495)
Edad gestacional (semanas)	29,28 (24-36,86)
Recién nacidos fruto de gestación múltiple	49 (35,3%)
Gestación menor de 28 semanas o con peso al nacimiento menor de 1.000 g	74 (53,2%)
Restricción del crecimiento intrauterino	30 (21,6%)
<i>Recién nacidos</i>	
Pequeños para la edad gestacional	15 (10,8%)
Adecuados para la edad gestacional	122 (87,8%)
Grandes para la edad gestacional	2 (1,4%)
Corticoides antenatales (2 o más dosis)	96 (69,1%)
<i>Enfermedad materna durante el embarazo</i>	
Preclampsia o eclampsia	30 (21,6%)
Corioamnionitis	22 (15,8%)
Enfermedad tiroidea	8 (5,7%)
Diabetes pregestacional o gestacional	6 (4,3%)
25(OH)vitamina D en nmol/l	69,21 (25,5-145)
Fosfatasa alcalina en IU/l	480 (189-2.911)
Paratohormona en pg/ml	80,05 (37,2-123,4)
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos neonatales en días	38 (0-160)
Signos radiológicos de osteopenia	21 (15,1%)
Fracturas	5 (3,6%)

Variables cualitativas expresadas en: n, (porcentaje); variables cuantitativas expresadas en: mediana (rango).

### Análisis estadístico

Todos los datos se registraron y fueron analizados con el paquete estadístico SPSS statistics 21.0.

Se realizó un estudio descriptivo inicial para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

El estudio analítico se realizó mediante test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas, y para la comparación se empleó U Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y Wilcoxon para las variables cuantitativas por tratarse de muestras no paramétricas, mientras que las variables cualitativas se compararon mediante test de  $\chi^2$  o test exacto de Fisher.

Se llevó a cabo un análisis multivariante de regresión logística con la variables significativas en el análisis univariante.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité ético de investigación científica de Aragón (CEI-CA).

### Resultados

Se obtuvo una muestra de 139 pacientes, cuyo proceso de inclusión se muestra en la figura 1.

En la tabla 1 se describen los datos demográficos de la muestra global.

El 15,1% de los pacientes (n = 21) presentó signos radiológicos de osteopenia, de los cuales 13 (61,9%) fueron varones y 8 (38,1%) mujeres, sin encontrar

**Tabla 2. Factores de riesgo asociados a la presencia de osteopenia y fracturas**

	Osteopenia (n = 21)	No osteopenia (n = 118)	p	Fracturas (n = 5)	No fracturas (n = 134)	p
Peso de recién nacido en gramos, mediana (rango)	780 (480-1.430)	1.275 (530-1.495)	< 0,001	650 (550-820)	1.100 (480-1495)	0,001
Crecimiento intrauterino restringido, n (%)	13 (61,9%)	17 (14,4%)	< 0,001	4 (80%)	26 (19,4%)	0,008
Corticoides prenatales 2 o más dosis, n (%)	20 (95,2%)	76 (66,1%)	0,007	5 (100%)	91 (69,5%)	0,321
Necesidad de ventilación mecánica invasiva, n (%)	13 (61,9%)	54 (45,8%)	0,173	5 (100%)	62 (46,3%)	0,024
Duración de la ventilación mecánica en días, mediana (rango)	17 (1-92)	5 (0-67)	0,072	17 (1-92)	5,5 (0-67)	0,183
Duración del soporte respiratorio* en días, mediana (rango)	39 (1-160)	12,5 (0-120)	0,001	59 (50-160)	13 (0-120)	< 0,001
Duración de la nutrición parenteral en días, mediana (rango)	30 (11-122)	14,5 (2-89)	< 0,001	47 (32-122)	16,5 (2-89)	0,002
Tiempo hasta alcanzar nutrición enteral completa en días, mediana (rango)	19 (2-106)	3 (1-79)	< 0,001	30 (19-106)	4 (1-79)	0,002
Necesidad de diuréticos, n (%)	10 (47,6%)	10 (8,5%)	< 0,001	4 (80%)	16 (11,9%)	0,001
Necesidad de soporte vasoactivo, n (%)	9 (42,9%)	20 (16,9%)	0,016	3 (60%)	26 (19,4%)	0,061

\*Duración del soporte respiratorio: total de días de ventilación mecánica + presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) + oxigenoterapia.

diferencias estadísticas entre ambos sexos. Cinco neonatos (3,6%), todos ellos varones y nacidos con PRN menor de 1.000 g o antes de las 28 SEG, presentó una o varias fracturas durante su estancia en la Unidad Neonatal, encontrando asociación estadística entre el sexo masculino y el desarrollo de fracturas (9,2% vs 0%;  $p = 0,024$ ).

Los variables estudiadas y su asociación con el desarrollo de osteopenia o fracturas se muestran en la tabla 2.

Teniendo en cuenta el conjunto de las variables asociadas a EMO severa, encontramos asociación estadística entre el sumatorio del número de factores relacionados (FR) y el desarrollo de EMO severa (sin EMO severa  $4,71 \pm 1,54$  FA; EMO severa  $6,81 \pm 1,63$  FR;  $p = 0,000$ ). Sin embargo, observamos que salvo un paciente, el resto de neonatos que sumaron 6 o más FR pero que presentaban cifras de 25(OH)vitamina D3 por encima de 70 nmol/l no desarrollaron EMO severa.

Se llevó a cabo un análisis multivariante de regre-

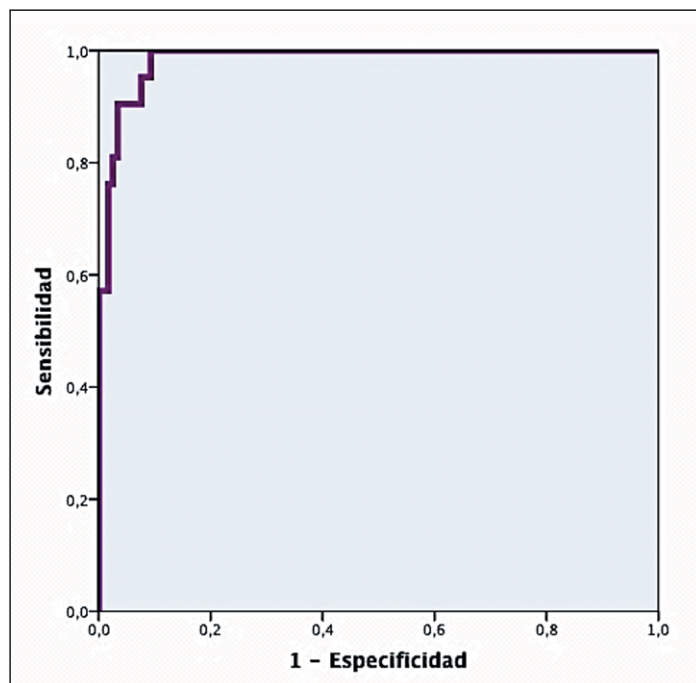
sión logística con las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante, encontrando que el único factor que se asociaba de forma independiente al desarrollo de EMO severa era el retraso del crecimiento intrauterino (OR 9,65; IC 95% 3,48-26,76;  $p < 0,001$ ), independientemente del resto de variables incluyendo el peso al nacimiento, la duración de la ventilación mecánica (VM) o la NP.

El valor medio de 25(OH)vitamina D3 de la muestra global se situó en  $70,86 \pm 25,20$  nmol/L. La pacientes nacidos en primavera-verano ( $n = 71$ ) tuvieron valores significativamente superiores a aquellos nacidos en otoño-invierno ( $n = 68$ ) ( $80,94 \pm 25,33$  nmol/l vs  $61,13 \pm 21,07$  nmol/l;  $p = 0,000$ ). No se encontraron diferencias en los valores de PTH y FA entre las diferentes estaciones.

Los valores de 25(OH)vitamina D, FA y PTH en función de la presencia o ausencia de osteopenia o fracturas, se reflejan en la tabla 3. No se encontró alteración en los valores de calcio (valores de normalidad

**Tabla 3. Valores de marcadores bioquímicos según desarrollo o no de osteopenia o fracturas**

	Osteopenia (n = 21)	No osteopenia (n = 118)	p	Fracturas (n = 5)	No fracturas (n = 134)	p
25(OH)D3 en nmol/l, mediana (rango)	61,8 (25,5-79,9)	72 (29,5-145)	0,283	47,5 (37,2-79,9)	71,7 (25,5-145)	0,034
Fosfatasa alcalina en IU/l, mediana (rango)	1.300 (763-2.911)	437 (189-1.173)	< 0,001	1.485 (1.383-2.315)	465,5 (189-2.911)	< 0,001
Paratohormona en pg/ml, mediana (rango)	113,7 (17,7-820)	64,5 (4,1-101,6) *n = 14	0,134	517,5 (176,5-820)	41,1 (4,1-115,2) *n = 30	0,001



**Figura 2.** Curva ROC para la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la fosfatasa alcalina en la osteopenia del prematuro.

(VN) considerados en nuestro centro 8,5-10,5 mg/dL) y fósforo (VN 4,5-7,5 mg/dL) en ningún paciente en el período de tiempo estudiado.

Mediante curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) se calculó el punto de corte óptimos de FA para el diagnóstico de EMO con alteración radiológica, que en nuestra muestra fue de 796,5 IU/l con una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 92,4% (figura 2). No se pudo calcular para el diagnóstico de fracturas por el número reducido de pacientes en este grupo.

## Discusión

Los continuos avances en los cuidados intensivos del RNPT, han conducido a una disminución progresiva de la mortalidad, que como consecuencia está produciendo que se observe con más frecuencia la morbilidad propia de estos pacientes, como la displasia broncopulmonar, el retraso de crecimiento, la retinopatía, etc. Una de estas complicaciones es la osteopenia del prematuro<sup>10,20,21</sup>.

Coincidiendo con otros estudios, hemos encontrado que la nutrición parenteral prolongada, el retraso en la alimentación oral o el uso de determinados fármacos, suman factores condicionantes a la propia prematuridad, al bajo peso y/o a la restricción del crecimiento intrauterino para el desarrollo de la enfermedad ósea en estos pacientes<sup>6,22</sup>. Para evitarla, lo fundamental es

su prevención mediante la alimentación enteral precoz, la movilización pasiva mediante fisioterapia y el uso restrictivo de medicaciones antagonicas con la mineralización ósea<sup>3,9,16,22</sup>.

En nuestros pacientes, hemos visto que aquellos con evolución neonatal más tórpida, son los que presentan una osteopenia más grave y mayor riesgo de desarrollar fracturas, lo que demuestra la importancia de evitar en la medida de lo posible estas asociaciones, mediante un manejo respiratorio no invasivo o un inicio precoz de la nutrición enteral trófica. Según nuestros resultados, hemos observado que la barrera de seguridad de estos paciente se situaría en torno al mes de vida, de forma que los pacientes en los que se logra conseguir una nutrición enteral exclusiva, junto con la retirada de la nutrición parenteral y del soporte respiratorio antes de los 30 días de vida son claramente menos propensos al desarrollo de EMO severa.

Las cifras analíticas a partir de las cuales existe osteopenia no están bien definidas por el momento en la literatura, aunque el biomarcador más aceptado para su diagnóstico es la fosfatasa alcalina<sup>1,13</sup>. Apoyando el uso de esta determinación, en nuestro trabajo no hemos visto relación entre las cifras de 25 (OH) vitamina D y PTH y el desarrollo de osteopenia, y sí con las de fosfatasa alcalina.

A diferencia de otros trabajos donde se habla de valores más bajos, en torno a 500 UI/L<sup>1,12,13,23</sup>, hemos visto que en nuestros pacientes una cifra de FA por encima de 800 UI/L sería aceptable y de adecuada utilidad clínica para identificar a los recién nacidos afectados de EMO severa, presentando una buena sensibilidad y especificidad.

A la vista de los resultados encontrados, el hecho de que no encontremos asociación estadística entre la osteopenia y el déficit de vitamina D3, consideramos que no implica que no sea un factor de riesgo, sino que sólo produce patología en un contexto desfavorable en que se asocia a otros factores como el CIR, la ventilación e inmovilización prolongadas, etc; como ya refieren Robinson y Barrera en publicaciones previas<sup>7,8</sup>. Al nacer con déficit de vitamina D3 pueden existir 2 situaciones. Por un lado, puede ocurrir que el recién nacido no presente problemas importantes y en este caso el déficit se compensa con la introducción precoz de la alimentación con fortificantes de la leche materna. Por otro lado, está la situación contraria, en la que el recién nacido presenta patología importante, y en cuyo caso el gasto es mayor con un menor aporte, poniéndose en marcha una serie de mecanismos ahorradores de calcio, entre los cuales el más importante es el hiperparatiroidismo secundario con pérdida ósea de calcio y renal de fósforo. Si esta situación se prolonga, se favorece la enfermedad ósea en el prematuro<sup>21,24</sup>. Apoyando esta hipótesis, hemos observado que a igualdad de

cifras de vitamina D, los pacientes con múltiples factores asociados, son los que desarrollan la enfermedad más grave.

Por el contrario, existe otro tipo de pacientes que a pesar de acumular numerosos factores agravantes, cuentan con cifras de vitamina D3 elevadas, que parece ser la hormona capaz de bloquear la liberación de la PTH y consecuentemente la enfermedad ósea. Este hecho ya ha sido descrito previamente en diversos estudios<sup>2,6,25</sup>.

En línea con estos hallazgos, llama la atención la diferencia en las cifras de vitamina D entre los pacientes nacidos en primavera-verano y otoño-invierno. Habría que comprobar que estos resultados se mantienen en otras series y con tamaños muestrales mayores, lo que implicaría que el nacimiento en los meses más fríos del año es un factor adicional de presentar una forma más severa de EMO.

En los pacientes con fracturas, también encontramos valores más bajos de 25(OH)vitamina D, pero sin diferencias estadísticas, lo que probablemente se deba a la limitada muestra de niños con fracturas en nuestro estudio.

A diferencia de lo esperable, en nuestra muestra no hemos encontrado pacientes con hipofosforemias severas ni alteraciones importantes en el calcio a pesar de presentar alteraciones radiológicas. Podría deberse a la optimización de los aportes exógenos a través de la nutrición parenteral que en los últimos años se realiza de forma precoz, pero sería preciso estudiar con más detalle en estudios futuros esta posibilidad.

En nuestro estudio la única variable que hemos encontrado que se asocia de forma independiente del resto de variables al desarrollo de EMO severa es el CIR, que confiere un riesgo relativo casi 10 veces superior de presentar EMO severa respecto a los prematuros sin CIR. Habría que repetir este análisis con mayor tamaño muestra para ver si los resultados son consistentes. Existe la hipótesis de que el déficit de vitamina D3 condiciona una mala implantación de la placenta y la alteración en el trofoblasto induce la preeclampsia de las madres y el CIR<sup>7,8,26</sup>. Probablemente la asociación entre el CIR y el déficit materno de vitamina D3, condicionan una disminución en la calcificación ósea intrauterina, que unido a las complicaciones postnatales que no permiten compensar ese déficit al disminuir los aportes extra-útero, hace que estos pacientes sean los más propensos a presentar EMO<sup>1,2,7,8,26</sup>.

Los resultados obtenidos en el estudio permiten confirmar comunicaciones previas sobre los factores de riesgo que más se asocian al desarrollo de la osteopenia del prematuro. Las principales limitaciones que hemos encontrado en el estudio son el carácter retrospectivo, que hace que algunos pacientes no cuenten con todas las variables en estudio, el pequeño tamaño de la mues-

tra sobretodo en el subgrupo de neonatos con fracturas y la imposibilidad de realizar densitometría para confirmar la sospecha diagnóstica por radiografía.

Sería interesante en el futuro ampliar esta investigación con un estudio prospectivo más completo, en el que se pudieran relacionar estos hallazgos con valores de densitometría ósea durante el ingreso y posteriormente durante el seguimiento en la consulta de Neonatología.

## Conclusiones

Los niveles de fosfatasa alcalina son los que más fiablemente nos informan sobre el estado metabólico óseo del recién nacido, cuando no disponemos de densitometría, considerada la prueba *gold standard* para la medición del CMO.

El riesgo de enfermedad metabólica ósea aumenta a mayor número de factores de riesgo y menores cifras de vitamina D3. Niveles de 25(OH)D3 por encima de 70 nmol/l parecen proteger del desarrollo de esta patología, incluso en pacientes con múltiples factores de riesgo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Financiación

El estudio no ha recibido ningún tipo de financiación para su realización ni está patrocinado por ninguna empresa comercial.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: A national survey and review of practice. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008;97:407-13.
2. Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *Neoreviews*. 2009;10:e402-11.
3. Llanos MA, Mena NP, Uauy DR. Tendencias actuales en la nutrición del recién nacido prematuro. *Rev Chil Paediatr*. 2004;107-21.
4. Mannan M, Jahan I, Rahman M, Hasan Z, Dey A, Shahidullah M. Osteopenia of Prematurity: Are We at Risk? *Mymensingh Med J*. 2015;24:613-7.
5. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96:969-74.
6. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:982-90.
7. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:556.e1-4.
8. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients*. 2015;7:6465-90.
9. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr*. 2009;35:20.
10. Lothe A, Sinn J, Stone M. Metabolic bone disease of prematurity and secondary hyperparathyroidism. *J Paediatr Child Heal*. 2011;47:550-3.
11. Lucas-Herald A, Butler S, Mactier H, McDevitt H, Young D, Ahmed SF. Prevalence and characteristics of rib fractures in ex-preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130:1116-9.
12. Hung Y-L, Chen P-C, Jeng S-F, Hsieh C-J, Peng SS-F, Yen R-F, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2011;47:134-9.
13. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164:499-504.
14. Abrams SA. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131:e1676-83.
15. Alizadeh Taheri P, Sajjadian N, Beyrami B, Shariat M. Prophylactic Effect of Low Dose Vitamin D in Osteopenia of Prematurity: a Clinical Trial Study. *Acta Med Iran*. 2014; 52:671-4.
16. So KW, Ng PC. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Curr Paediatr*. 2005;15:106-13.
17. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:181-8.
18. Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1870S-1873S.
19. Milinarsky A, Fischer S, Giadrosich V, Torres MT, Arriagada M, Arinovic R, et al. Normalización de la densidad mineral ósea en niños nacidos prematuros en Viña del Mar, Chile. *Rev Med Chile*. 2007;135:1546-50.
20. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol*. 2008;28:619-23.
21. Kelly A, Kovatch KJ, Garber SJ. Metabolic bone disease screening practices among U.S. neonatologists. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53:1077-83.
22. Wood CL, Wood AM, Harker C, Embleton ND. Bone mineral density and osteoporosis after preterm birth: the role of early life factors and nutrition. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1-7.
23. Tinnion RJ, Embleton ND. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012;97:157-63.
24. Moreira a, Swischuk L, Malloy M, Mudd D, Blanco C, Geary C. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity. *J Perinatol*. 2014;34:787-91.
25. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World J Methodol*. 2015;5:115-21.
26. Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: Focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients*. 2015;7:443-80.