

«AVANCES EN PEDIATRIA»

Enfermedad metabólica ósea de la prematuridad

A. GARCÍA MERINO, A. RAMOS APARICIO, y M. CRESPO HERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

La mejora de las expectativas de vida de los neonatos prematuros y en general de los niños de bajo peso al nacimiento (BPN, menores de 2500 g.), ha abierto nuevos campos a la Neonatología y al conjunto de la Pediatría, motivados por la preocupación acerca del crecimiento y la maduración de estos niños una vez superado el período crítico de las primeras semanas de vida extrauterina. De esta manera, el estudio de la nutrición de estos neonatos ha recibido un importante impulso, al que también ha contribuido el reconocimiento de que los trastornos nutricionales pueden vulnerar los procesos del crecimiento y desarrollo en un momento importante de la vida y conllevar la aparición de secuelas a corto o largo plazo y potencialmente permanentes (1).

La alimentación de los lactantes BPN ha significado un reto para los neonatólogos puesto que, desde el punto de vista nutricional, resulta difícil imaginar un cúmulo mayor de dificultades que el que concurre en los neonatos prematuros. Debido a lo elevado de su tasa de crecimiento, explicable si se tiene en cuenta el referente fetal, estos niños poseen elevados requerimientos nutricionales que para algunos nutrientes no están bien determina-

dos o mantienen estrechos márgenes entre la deficiencia y la toxicidad (2, 3). A esto debe de añadirse que este grupo de neonatos posee una moderada capacidad de asimilación de nutrientes por la inmadurez de sus sistemas metabólicos, y padece con frecuencia enfermedades que impiden la alimentación enteral durante períodos prolongados de tiempo que terminan por agotar sus escasas reservas.

Todas estas circunstancias facilitan que esta población de recién nacidos se encuentra en peligro de desarrollar múltiples deficiencias nutricionales. Entre los problemas relacionados con la alimentación de los neonatos BPN han destacado por su elevada incidencia las alteraciones de la mineralización ósea. La constatación generalizada de que los huesos de los prematuros son más cortos y ligeros, y contienen menor cantidad de calcio por unidad de longitud que los del feto y el recién nacido a término de equivalentes edades post-concepcionales, motivó el interés por el estudio de las particularidades del metabolismo mineral en este grupo de neonatos y llevó a la descripción del trastorno de la mineralización conocido en la actualidad como Enfermedad Metabólica Ósea de la Prematuridad (EMOP) (4).

La Enfermedad Metabólica Ósea de la Premadurez es un proceso o grupo de pro-

cesos de diagnóstico cada vez más frecuente en los lactantes de menor edad gestacional y peso neonatal, cuya característica común y definitoria es la presencia de una alteración de la mineralización ósea, que puede ir desde la simple disminución del contenido mineral (osteopenia), hasta la afectación severa de la misma con cambios raquíuticos en las extremidades distales de los huesos largos y fracturas óseas. En su génesis intervienen distintos factores, algunos no bien conocidos, aunque en la actualidad, se considera que el origen común de estos trastornos reside en la menor incorporación de calcio al hueso conseguido con la alimentación enteral, respecto a la que provee el flujo mineral transplacentario durante el tercer trimestre de la gestación (5, 6).

El reconocimiento de que la leche humana y las fórmulas lácteas comerciales aportan sólo una pequeña parte de los requerimientos fosfocálcicos precisados por los niños prematuros motivó la generalización de la suplementación mineral de la dieta de los neonatos BPN, lo que se ha traducido en la disminución de la incidencia y de la gravedad de la enfermedad (7, 8). Sin embargo, a pesar de los progresos realizados en los últimos diez años en el conocimiento de esta patología de los prematuros, numerosos aspectos de la misma continúan siendo una incógnita. En concreto, las cantidades adecuadas de calcio (Ca) y fósforo (P) capaces de prevenir la enfermedad permanecen sin definirse exactamente, dudándose en la actualidad de la necesidad de alcanzar los porcentajes de retención mineral intrauterina para conseguir la normalidad de la mineralización desde el nacimiento. Tampoco existe acuerdo respecto al peso y edad gestacional que indican la necesidad de suplementación fosfocálcica y el tiempo que debe de mantenerse el aporte mineral extra. El presente trabajo tuvo por objeto el estu-

dio de la EMOP, en especial los aspectos relacionados con su tratamiento y prevención, con el fin de intentar contribuir a desvelar algunas de las incógnitas planteadas en los párrafos anteriores.

OBJETIVOS

1. Estudiar la incidencia radiológica de la EMOP en los lactantes prematuros de muy bajo peso al nacimiento (MBPN, menores de 1501 g.), alimentados con leche materna o fórmula comercial para prematuros enriquecidas con cantidades conocidas de calcio y fósforo.

2. Establecer si existen diferencias bioquímicas y/o radiológicas en esta población neonatal conforme al tipo de alimentación y suplementación mineral utilizada.

3. Investigar la relación existente entre el estado de la mineralización determinado por medio de la radiología y los valores séricos de calcio, fósforo, y fosfatasas alcalinas y el cociente urinario de Ca/Cr, así como la capacidad de estos parámetros para discriminar a los niños en riesgo de desmineralizarse.

4. Determinar el estado de las hormonas calciotropas en los lactantes con enfermedad ósea moderada o severa, con el objeto de detectar su influencia en el trastorno metabólico óseo.

5. Establecer, mediante un protocolo de seguimiento previamente definido, la cuantía de la suplementación mineral y el tiempo que debe de ser continuada para mantener la normalidad radiológica de la mineralización desde el nacimiento, o si se ha producido algún grado de alteración de la misma, conseguir su reversión a la normalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado sobre una muestra de neonatos prematuros seleccionados de forma aleatoria entre los ingresados en el S. de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Covadonga de Oviedo, con la condición de tener un peso al nacimiento menor de 1501 g. y adecuado para su edad gestacional según la clasificación de Lubchenco (9). Se consideró pretérmino a aquel neonato nacido antes de la 37 semana de gestación y se excluyeron los que presentaban anomalías congénitas mayores.

El peso al nacimiento se determinó en la primera hora de vida y la edad gestacional fue estimada de forma simultánea por un doble método, según la FUR y por la exploración neonatal física y neurológica realizada según la escala de Dubowitz (10), siendo excluidos aquellos casos en los que existió una discrepancia de más de dos semanas.

Todos los neonatos fueron atendidos de acuerdo con las pautas del Servicio según el tipo de patología que presentaban y sin que su régimen de vida y su alimentación difiriesen de las del resto de niños hospitalizados a excepción de lo relacionado con la suplementación fosfocálcica controlada exclusivamente por uno de los investigadores (AGM).

Cuando la situación clínica del neonato desaconsejó la alimentación por vía digestiva se emplearon las soluciones de nutrición parenteral elaboradas en la Farmacia del Hospital con aportes calóricos conocidos y cantidades crecientes de nutrientes.

Los niños que formaron parte de la investigación fueron divididos en dos grupos (a) y (b) de acuerdo con tipo de alimentación enteral recibida por el neonato y ésta dependió de la decisión materna. Los ni-

ños fueron alimentados con leche humana cuando la madre estaba dispuesta a realizar la autoextracción de la misma y su aporte diario al Servicio, estos neonatos fueron los integrantes del grupo (a). En los casos en que esto no era posible los niños fueron nutridos con una fórmula comercial especial para prematuros y pasaban a formar parte del grupo (b).

Para incrementar el contenido mineral de la dieta los neonatos recibieron durante el período de hospitalización fosfato dipotásico o fosfato tricálcico. El uso de uno u otro dependió del tipo de lactancia empleada. La cantidad pautada de cada preparado se añadía diariamente al volumen total de leche que iba a recibir el neonato con el fin de repartir la suplementación a lo largo de todas las tomas de alimento. Era preciso agitar el biberón previo a su administración para asegurar la completa disolución del preparado e impedir el depósito de las sales dentro del recipiente. Los niños que precisaron continuar la suplementación mineral después del alta hospitalaria recibieron una suspensión comercial de fosfato tricálcico.

Desde el inicio de la alimentación enteral todos los niños recibieron 1200 UI/día de Vitamina D.

El presente trabajo contempló dos posibilidades en cuanto al aporte fosfocálcico de los neonatos; la suplementación de inicio o profiláctica que fue empleada de forma sistemática según el grupo al que perteneciese el neonato y la suplementación reforzada, más rica en calcio y fósforo, que fue usada solamente en algunos niños según el estado radiológico de la mineralización ósea.

Cuando los niños recibían leche materna la suplementación mineral de inicio se realizó con fosfato dipotásico 1M en proporción de 1 ml de solución por cada 400 ml de leche, de manera que aumentaba la

cantidad de fósforo manteniéndose constante la concentración de Ca (Tabla I). Si los neonatos recibían fórmula especial para prematuros la suplementación se realizaba con fosfato tricálcico a razón de 400 mg. por cada 400 ml. de fórmula adaptada reconstituida, lo que incrementaba simultáneamente la concentración de Ca y P (Tabla I). En algunos niños, de acuerdo con el protocolo de estudio, fue necesario incrementar el aporte mineral respecto a la pauta de inicio. En el caso de que los niños recibiesen leche humana suplementa-

da con fosfato dipotásico, la nueva pauta consistió en añadir a ésta, fórmula artificial para prematuros reconstituida al 12.5 % y suplementada con fosfato tricálcico de la forma habitual en proporción 1:1, aumentado así tanto la cantidad de Ca como de P (Tabla II). Cuando los niños eran alimentados con fórmula especial para prematuros la manera de incrementar el aporte mineral fue aumentando la cantidad de fosfato tricálcico hasta 400 mg. por cada 200 ml. de leche reconstituida (Tabla II).

TABLA I. CANTIDADES Y RELACIÓN DE CALCIO Y FÓSFORO APORTADAS POR LA SUPLEMENTACIÓN DE INICIO SEGÚN EL TIPO DE LACTANCIA RECIBIDA

	LM + FDP	FAP + FTC		FAS + FTC
× 100 Kcal		12,5 %	15 %	13 %
Calcio (mg)	42	140	130	145
Fósforo (mg)	30	75	70	80
Ca/P	1,4	1,8	1,8	1,8

LM + FDP: lactancia materna más fosfato dipotásico.

FAP + FTC: fórmula artificial para prematuros más fosfato tricálcico.

FAS + FTC: fórmula artificial estándar más fosfato tricálcico.

TABLA II. CANTIDADES Y RELACIÓN DE CALCIO Y FÓSFORO APORTADAS POR LA SUPLEMENTACIÓN REFORZADA SEGÚN EL TIPO DE LACTANCIA RECIBIDA

	LM + FDP/FAP + FTC	FAP + FTC	
× 100 Kcal		12,5 %	15 %
Calcio (mg/dl)	96	195	185
Fósforo (mg/dl)	52,5	103	100
Ca/P	1,8	1,8	1,8

LM + FDP: lactancia materna más fosfato dipotásico.

FAP + FTC: fórmula artificial para prematuros más fosfato tricálcico.

La suplementación mineral se mantuvo, como mínimo, hasta la 44 semana de edad postconcepcional si bien, según el estado de la mineralización, podía prolongarse durante más tiempo hasta la normalización de la misma.

Dentro del protocolo de estudio se completó para todos los niños un cuestionario en el que se recogieron los antecedentes prenatales y especialmente la existencia de factores relacionados con anomalías del transporte placentario de nutrientes. Las circunstancias del curso clínico valoradas fueron aquellas que dificultaron el inicio de la alimentación enteral. También se consignó si el neonato recibió alimentación parenteral y el número de días en que ésta fue mantenida.

Con respecto al aporte mineral se anotó en la hoja individual de alimentación la cantidad de Ca y P recibidas según las tablas anteriores. Así se determinó la edad postnatal en la que cada niño alcanzó la dosis ideal de los mismos definida de acuerdo con los trabajos de Chan y cols. (11) como la cantidad mínima necesaria para asegurar la mineralización satisfactoria del esqueleto fetal y establecida en este estudio en 145 y 75 mg./Kg./día de Ca y P respectivamente para los niños alimentados con fórmula comercial y en 60 y 42 mg./Kg./día, por el mismo orden, cuando reciben lactancia natural. Se determinó también la cantidad máxima de Ca y P aportada y el día que esto ocurrió.

La mineralización ósea fue valorada a partir del análisis de las radiografías realizadas a los niños durante su participación en el estudio que fueron interpretadas siempre por el mismo radiólogo. Los hallazgos radiológicos relacionados con la EMOP fueron graduados de acuerdo con la clasificación de Masel (12): Grado 0 = Mineralización ósea normal. Grado I = Desmineralización metafisaria. Grado II

= Desmineralización generalizada. Grado III = Lesiones óseas de raquitismo. Grado IV = Lesiones radiológicas de curación. Los grados I y II se consideraron las formas leve y moderada de la enfermedad respectivamente y el grado III la forma severa de la misma. En todos los estudios radiológicos se realizó una placa de tórax incluyendo el húmero y otra de la parte distal de los huesos del antebrazo izquierdo. El primer control fue realizado a las 4 semanas de vida y el intervalo entre los mismos fue de 28 días.

Los parámetros bioquímicos determinados fueron el Ca, P y las fosfatasas alcalinas (FA) en sangre, y el cociente urinario de Ca/Cr en una micción aislada, realizándose de forma simultánea con los estudios radiológicos. En los niños que presentaron una alteración de la mineralización superior al grado I se determinaron los niveles séricos de 25OHD, PTH y 1,25(OH)₂D.

El resultado de los controles radiológicos marcó la pauta de suplementación mineral. La constatación de la normalidad de la mineralización ósea se siguió de la supresión del aporte fosfocálcico extra, siempre que el neonato hubiera alcanzado la 44 semana de edad postconcepcional. La presencia de desmineralización de Grado I conllevó el mantenimiento de la suplementación y dos controles consecutivos con esta graduación, o bien el hallazgo de desmineralización de Grado II o III indicaron la instauración de la pauta de suplementación reforzada (Tabla III).

El análisis estadístico tanto descriptivo como inferencial fue realizado en un ordenador personal IBM compatible utilizando un programa comercial modificado con aplicaciones de creación propia. Todas las variables cuantitativas estudiadas se expresaron con su valor medio y la desviación estándar. Para todas las pruebas emplea-

TABLA III. ALGORITMO DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DE LA SUPLEMENTACIÓN MINERAL

4 semanas (28 días) de vida:

Ca, P, FA séricas
Ca/Cr en orina
Rx de tórax y muñeca

▽

Grado I

- Mantener la suplementación
- Controles a las 4 semanas

▽

Grado 0

- Suspender la suplementación al alcanzar la 44 semana de edad postconcepcional
- Controles a las 4 semanas de suspender la suplementación

8 semanas de vida:

Ca, P, FA séricas
Ca/Cr en orina
Rx de tórax y muñeca

▽

Grado II ó III

- Reforzar la suplementación
- PTH, 25(OH) y 1,25(OH)₂-D
- Controles a las 4 semanas

▽

Grado I

- Mantener o reforzar la suplementación según el anterior control
- Controles a las 4 semanas

▽

Grado 0

- Ver grado 0 anterior

A partir de la 12 semana de vida:
(cada 4 semanas)

Ca, P, FA séricas
Ca/Cr en orina
Rx de tórax y muñeca

▽

Grado II ó III

- Revisar la suplementación
- PTH, 25(OH) y 1,25(OH)₂-D
- Investigar otras causas
- Controles a las 4 semanas

▽

Grado I

- Mantener o reforzar la suplementación según el anterior control
- Controles a las 4 semanas

▽

Grado 0

- Ver grado 0 inicial

das se consideró significativo desde el punto de vista estadístico el valor de p menor de 0,05.

RESULTADOS

La estrategia del análisis de los resultados consistió en primer lugar, en el estudio de las características de la muestra de acuerdo con la suplementación establecida, a continuación se consideraron las variables que indican la magnitud del aporte fosfocálcico y finalmente se compararon los resultados de los estudios bioquímicos y radiológicos realizados a lo largo del período de seguimiento intentando relacionarlos entre sí y con el tipo de alimentación y suplementación mineral utilizada.

En total, formaron parte del estudio 36 neonatos MBPN con un peso medio al

nacimiento de 1.254 ± 156 g. y una edad gestacional media de $30,1 \pm 1,7$ semanas de los que 12 fueron alimentados con leche materna suplementada con fosfato dipotásico (grupo (a)) y 24 con fórmula comercial para prematuros con fosfato tricálcico (grupo (b)). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables clínicas consideradas y los neonatos del grupo (b) recibieron cantidades de Ca y P significativamente mayores (Tabla IV).

La incidencia global del trastorno radiológico de la mineralización a lo largo del estudio fue del 97 % del que el 36 % correspondió a la forma generalizada de la enfermedad. En ninguno de los niños que integraron el estudio se detectó la presencia de la forma severa de la misma.

En el primer control radiológico realizado a las 4 semanas no se encontraron di-

TABLA IV. VARIABLES CLÍNICAS Y APORTE MINERAL SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN Y SUPLEMENTACIÓN MINERAL RECIBIDA

Grupo I	I(a)	I(b)	p
	(n = 12) M \pm DS, N° (%)	(n = 24) M \pm DS, N° (%)	
VARIABLES CLÍNICAS			
Peso neonatal (g)	1221 \pm 175	1271 \pm 147	NS
Edad gestacional (s)	30,5 \pm 1,6	30 \pm 1,8	NS
Varón/hembra	6 / 6	9 / 15	NS
Preeclampsia	1 (8,3)	2 (8,3)	NS
Gemelaridad	3 (25)	5 (20,8)	NS
Ventilación mecánica	1 (8,3)	6 (25)	NS
Aliment. parenteral (n°)	6 (50)	11 (45,8)	NS
Aliment. parenteral (días)	12 \pm 5	15 \pm 6	NS
APORTE MINERAL			
Ca y P «ideal» (día)	21 \pm 8	21 \pm 9	NS
Ca y P máximo (día)	50 \pm 14	50 \pm 21	NS
Calcio máx. (mg/Kg/día)	146 \pm 22	202 \pm 32	p < 0,001
Fósforo máx. (mg/Kg/día)	83 \pm 40	112 \pm 22	p < 0,001

ferencias significativas en la mineralización según el tipo de alimentación y suplementación recibida (Tabla V), si bien los niños alimentados con leche materna y fosfato dipotásico tuvieron una calcemia más baja y un cociente urinario Ca/Cr más alto que los nutridos con fórmula comercial y fosfato tricálcico ($9,2 \pm 0,61$ vs $9,65 \pm 0,61$ mg./dl. y $0,37 \pm 0,12$ vs $0,25 \pm 0,15$ respectivamente y por el mismo orden, $p < 0,05$).

que tuvieron una radiología normal (1.207 ± 164 vs 1.350 ± 93 g. $p < 0,05$). Así mismo se demostró la existencia de una asociación significativa entre el uso de alimentación parenteral y la anomalía radiológica, ningún niño con radiología ósea normal en este momento (8 semanas) había recibido alimentación parenteral, y también entre el tiempo en que fue preciso mantenerla y la severidad del trastorno de la mineralización, de manera que

TABLA V. CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN Y SUPLEMENTACIÓN MINERAL RECIBIDA

Grupo I Clasificación radiológica (edad postnatal)	I(a) (n = 12) Nº (%)	I(b) (n = 24) Nº (%)	p
Grado 0			
4 semanas	1 (8,3)	6 (25)	NS
8 semanas	2 (16,8)	6 (25)	NS
12 semanas	6 (50)	10 (41,6)	NS
Grado I			
4 semanas	11 (91,7)	18 (75)	NS
8 semanas	5 (41,6)	14 (58)	NS
12 semanas	5 (41,6)	11 (45,8)	NS
Grado II			
4 semanas	0	0	
8 semanas	5 (41,6)	4 (17)	NS
12 semanas	1 (8,3)	3 (12,5)	NS

En el segundo control radiológico realizado a las 8 semanas tampoco se encontró una asociación significativa entre las alteraciones de la mineralización y el tipo de alimentación y suplementación ingerida (Tabla V). Si se pudo demostrar que los niños que presentaron alteraciones de la mineralización en este momento de vida eran de menor peso neonatal que los

los niños con osteopenia grado II recibieron alimentación parenteral durante un número de días significativamente mayor que los que presentaron el grado I (14 ± 2 vs 7 ± 2 días, $p < 0,05$). En cuanto al aporte mineral, se demostró que los niños que tenían osteopenia a esta edad, independientemente de su grado, alcanzaron el máximo aporte de Ca y P con retraso

respecto a los lactantes bien mineralizados (60 ± 16 y 50 ± 4 días para los grados II y I respectivamente y 25 ± 9 días para el grado O, $p < 0,001$). Para los parámetros bioquímicos estudiados no se encontraron diferencias significativas, ni según el tipo de alimentación y suplementación recibida, ni para el grado de alteración de la mineralización.

La secuencia radiológica de la mineralización ósea obtenida a las 4 y 8 semanas de la vida, permitió repartir al conjunto de los niños en cinco subgrupos evolutivos cuyos integrantes tuvieron en común el tipo y la periodicidad de los controles bioquímicos y radiológicos realizados a partir de entonces, así como la pauta de suplementación fosfocálcica seguida, y representaron subpoblaciones de lactantes en los que la enfermedad ósea se manifestó con igual intensidad.

El subgrupo I_1 , estuvo formado por 6 lactantes que presentaron densidad radiológica normal en el primer control realizado y osteopenia de grado I a las 8 semanas. La persistencia de la alteración de la mineralización en todos los integrantes de éste subgrupo a las 12 semanas obligó a iniciar desde este momento la pauta de suplementación reforzada hasta conseguir la desaparición del trastorno óseo, hecho objetivado a la 16 semana, y que fue seguido de la retirada de la suplementación.

El último control se realizó a la 20 semana y mostró en todos los casos el mantenimiento de la normalidad radiológica. El análisis secuencial de los parámetros bioquímicos para este subgrupo puso de manifiesto la significativa elevación con la edad postnatal de la calcemia ($9,41 \pm 0,75$ vs $10,45 \pm 0,43$ mg./dl. a las 4 y 20 semanas $p < 0,05$) y de la FA (509 ± 85 vs 793 ± 123 UI/l, para las mismas fechas, $p < 0,05$).

El subgrupo I_2 estuvo formado por 7 lactantes que presentaron osteopenia de grado I en el primer control y normalidad radiológica, a las 8 semanas. La normalidad mantenida a las 12 semanas permitió continuar con la pauta de suplementación de inicio hasta la 44 semana de edad postconcepcional que correspondió a la $13,5 \pm 1,9$ de vida, siendo el control radiológico realizado 4 semanas más tarde nuevamente normal. El análisis secuencial de los parámetros bioquímicos para este subgrupo demostró el aumento significativo con la edad postnatal de la calcemia ($9,47 \pm 0,55$ vs $10,24 \pm 0,28$ mg./dl., a las 4 y $17,5 \pm 1,9$ semanas, $p < 0,05$) y casi significativo de las FA en la mismas semanas (551 ± 112 vs 731 ± 204 UI/l, $p < 0,1$).

El subgrupo evolutivo I_3 estuvo formado por 13 niños que tuvieron desmineralización grado I en los controles realizados a las 4 y 8 semanas lo que obligó al empleo de suplementación reforzada en todos los casos. En el tercer estudio realizado a la 12 semana se puso de manifiesto la diferente evolución de sus integrantes de manera que en 9 casos se había producido la normalización de la mineralización y fue posible suspender el aporte extra de Ca P y cuando superaron la 44 semana de edad postconcepcional. En 4 niños la osteopenia empeoró en este tercer control alcanzando el grado II, lo que obligó a mantener la suplementación reforzada y determinar las hormonas calciotropas, alcanzándose la normalidad radiológica a las 16 semanas. Para las dos evoluciones descritas el control realizado 4 semanas después de retirar el aporte mineral extra fue normal. Los valores de PTH y de 25OHD estuvieron dentro del rango de la normalidad mientras que los de $1,25$ (OH) $_2$ D eran superiores a los considerados normales para esta población infantil (Tabla VI). El análisis secuencial de los

TABLA VI. HORMONAS CALCITROPAS EN LOS NIÑOS CON DESMINERALIZACIÓN GENERALIZADA (GRADO II)

Grupo I	I ₃ (n = 4)	I ₄ (n = 9)
Edad postnatal (semanas)	12 s	8 s
Hormonas calcitropas	M ± DS	M ± DS
PTH (ng/ml)	0,43 ± 0,09	0,56 ± 0,1
25(OH)-D (ng/ml)	49,5 ± 12,8	68,2 ± 18,5
1,25(OH) ₂ -D (pg/ml)	125 ± 37	118 ± 26

Valores de referencia; PTH: <0,5 ng/ml, 25(OH)-D: > 15 ng/ml, 1,25(OH)₂-D: 60 ± 25 pg/ml.

parámetros bioquímicos en los niños que normalizaron la mineralización ósea a la 12 semana no mostró diferencias significativas para ninguno de ellos. Sin embargo, los niños que precisaron mantener el aporte mineral extra mostraron un incremento significativo de la calcemia desde la 4 hasta la 20 semana ($9,4 \pm 0,31$ vs $10,6 \pm 0,35$ mg./dl., $p < 0,05$), de la fosforemia para las mismas fechas ($4,57 \pm 0,6$ vs $6,57 \pm 0,38$ mg./dl., $p < 0,01$) y de las FA en determinaciones simultáneas (474 ± 105 vs 776 ± 106 UI/l, $p < 0,01$).

El subgrupo I₄ incluyó 9 neonatos con desmineralización grado I a las 4 semanas que empeoró hasta grado II en el siguiente control, por lo que a las 8 semanas fue necesario emplear la suplementación reforzada, manteniéndola hasta conseguir la normalización de la mineralización que ocurrió 8 semanas más tarde (16 semanas de vida postnatal), el control radiológico realizado 4 semanas después de retirar la suplementación fue normal en todos los niños. La determinación de las hormonas calcitropas realizadas a las 8 semanas de vida mostró valores normales para la PTH y la 25OHD y elevados para la 1,25(OH)₂D (Tabla VI).

El análisis secuencial de los resultados bioquímicos puso de manifiesto el incremento significativo de la calcemia y de las

FA desde la 4 hasta la 20 semana ($9,26 \pm 0,71$ vs $10,16 \pm 0,33$ mg./dl. y 576 ± 145 vs 742 ± 138 UI/l, respectivamente y por el mismo orden, $p < 0,01$ para ambas comparaciones).

El último subgrupo (I₅) estuvo formado por un único lactante que presentó normalidad radiológica en todos los controles realizados siendo suplementado hasta la 44 semana de edad postconcepcional.

El análisis comparativo de las variables clínicas y el aporte mineral entre los subgrupos evolutivos debió de excluir al subgrupo I₅ y los resultados del mismo se exponen en la Tabla VII.

COMENTARIOS

A pesar de tratarse de una entidad de frecuente diagnóstico, la incidencia real de EMOP no ha sido establecida con seguridad, existiendo amplias variaciones en los porcentajes referidos por los distintos investigadores. Previamente a la instauración del aporte extra de Ca y P, McIntosh y cols. (13) comunicaron una incidencia de raquitismo radiológico en los prematuros MBPN menores de 32 semanas de edad gestacional del 32 %, y Steichen y cols. (5) del 100 % para la osteopenia. Existe

TABLA VII. VARIABLES CLÍNICAS Y APORTE MINERAL DE LOS SUBGRUPOS EVOLUTIVOS

Grupo I	I ₁	I ₂	I ₃	I ₄
	(n = 6) M ± DS Nº (%)	(n = 7) M ± DS Nº (%)	(n = 13) M ± DS Nº (%)	(n = 9) M ± DS Nº (%)
VARIABLES CLÍNICAS				
Peso neonatal (g)	1238 ± 171	1335 ± 390	1192 ± 166	1271 ± 154
Edad gestacional (s)	30,2 ± 2,1	30,5 ± 1,9	30 ± 1	30,4 ± 1,3
Varón/hembra	2 / 4	4 / 3	5 / 8	3 / 6
Preeclampsia	1 (16,6)	1 (14,2)	1 (7,6)	—
Gemelaridad	1 (16,6)	1 (14,2)	4 (30,7)	2 (22,2)
Ventilación mecánica	2 (32,2)	1 (14,2)	2 (15,4)	2 (22,2)
Alimentación parenteral (nº)	3 (50)**	0	5 (38,4)*	9 (100)***
Alimentación parenteral (días)	10 ± 4	—	7 ± 2	14 ± 6#
Alimentación LM + FDP	1 (16,6)	2 (28,4)	4 (30,7)	5 (55,5)
Alimentación FAP + FTC	5 (83,4)	5 (71,6)	9 (69,3)	4 (44,5)
APORTE MINERAL				
Ca y P «ideal» (día)	22 ± 9	21 ± 10	20 ± 9	27 ± 6
Ca y P máximo (día)	63 ± 2***	25 ± 10	57 ± 10***	59 ± 3***
Ca max. (mg/Kg/día)	191 ± 48	178 ± 10	193 ± 40	166 ± 46
P max. (mg/Kg/día)	103 ± 31	96 ± 18	104 ± 13	90 ± 21

LM + FDP: leche materna con fosfato dipotásico.

FAP + FTC: fórmula artificial para prematuros con fosfato tricálcico.

* Aumento significativo respecto al subgrupo I₂ (p < 0,05).

** Aumento significativo respecto al subgrupo I₂ (p < 0,01).

*** Aumento significativo respecto al subgrupo I₂ (p < 0,001).

Aumento significativo respecto al subgrupo I₃ (p < 0,01).

acuerdo general en que la suplementación mineral de la dieta de estos neonatos ha conseguido disminuir la incidencia de la EMOP en lo que se refiere al raquitismo de la prematuridad (7), hecho confirmado en el presente estudio con la ausencia de formas severas de la enfermedad. Sin embargo, con respecto a la osteopenia, los resultados han sido muy diferentes según las pautas de suplementación empleadas (8). En esta investigación, su incidencia coincidió con la publicada por otros autores empleando aportes minerales similares (13, 14, 15), y fue más elevada que la referida utilizando mayores cantidades de Ca y P (5).

Aunque los requerimientos minerales de los niños prematuros no han sido establecidos con exactitud, la deficiencia de su aporte durante las primeras semanas de la vida postnatal ha demostrado ser el factor primordial en el desarrollo de la EMOP. En la presente investigación no se realizaron pruebas de balance mineral, pero la extrapolación de los porcentajes de absorción y retención netos, obtenidos empleando fórmulas de alimentación de composición similar (11, 16) permite suponer que las máximas cantidades de Ca aportadas no fueron suficientes para alcanzar las tasas de acumulación intrauterina. El papel de la deficiencia de sustrato en la EMOP fue

puesto de manifiesto, en el presente estudio, por la relación entre la presencia y la intensidad de la desmineralización y los parámetros que definen el aporte mineral. Así, la cantidad de Ca y P considerada como «ideal» no fue capaz de prevenir la aparición de la hipomineralización, pero los niños que presentaron osteopenia prolongada o generalizada tardaron más tiempo en alcanzar el aporte mineral máximo. El escaso contenido de Ca y P de la alimentación parenteral explicó la asociación encontrada entre la presencia radiológica de desmineralización ósea y el uso prolongado de la misma y confirmó la importancia del aporte de sustrato en la génesis de la enfermedad. Este hecho ha sido también constatado por gran número de investigadores (17, 18, 19).

Los estudios radiológicos seriados fueron la base para el diagnóstico y la graduación de la EMOP. La principal objeción formulada, respecto al empleo de la radiología como prueba diagnóstica de esta patología, se refiere a su falta de sensibilidad (20) y a lo subjetivo de la valoración para la osteopenia aislada (4). No obstante, el desarrollo de escalas de graduación radiológica de la EMOP (12, 21), aceptablemente correlacionadas con la valoración del contenido mineral por métodos más precisos, como la absorciometría fotónica (20, 22), ha facilitado la comparación y la interpretación de las radiografías, lo que unido a la disponibilidad de esta técnica, ha conseguido generalizar el uso de la misma para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. En el presente trabajo se empleó la clasificación de Masel y cols. (12) para la valoración radiológica de la mineralización, menos conocida que otras, como la de Koo (23), pero que permitió graduar la osteopenia y reconocer, mediante la realización de radiografías secuenciales, a los niños con osteopenia mantenida o generalizada, quienes presu-

miblemente se encontraron en mayor riesgo de desarrollar raquitismo y precisarían, por lo tanto, mayores aportes minerales. La identificación precoz de estos niños y el incremento de sus aportes de Ca y P mediante el empleo de la suplementación reforzada consiguió probablemente frenar el curso de la enfermedad, y fue la razón por la que en el presente trabajo no se diagnosticó ningún caso de raquitismo radiológico.

Los parámetros bioquímicos estudiados se mostraron poco eficaces para reconocer precozmente los niños en riesgo de desmineralizarse. La escasa relación encontrada entre la tasa sérica de las FA y la intensidad de la osteopenia, y el incremento progresivo de las mismas con la edad postnatal puso de manifiesto su escaso valor para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, explicable por las características intrínsecas de este parámetro y comunicado ya con anterioridad por otros autores (22, 24, 25). Los valores elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, en concordancia con los publicados por Steichen y cols. (26), y Markstad y cols. (27), traducirían un estado mineral deficitario y la puesta en marcha de un mecanismo compensatorio para aumentar el aporte intestinal de Ca.

En el presente estudio, no se encontraron diferencias en la mineralización según el tipo de alimentación y suplementación mineral empleada, si bien algunos investigadores han referido una mayor incidencia de la osteopenia en los niños que reciben leche materna suplementada sólo con P, y la necesidad de adicionar simultáneamente ambos minerales (28, 29). Sin embargo, las cantidades de Ca y P capaces de prevenir la enfermedad en los niños MBPN parecen ser más elevadas que las contenidas en la suplementación mineral de inicio. La mejoría radiológica conseguida con la pauta reforzada permitió demostrar que estas cantidades podrían no ser tan altas

como las aconsejadas por Steichen y cols. (5), al dudarse en el momento actual de la necesidad de alcanzar las tasas de retención mineral intrauterina para conseguir una mineralización ósea normal desde el nacimiento.

El período de seguimiento de la EMOP ideado en esta investigación ha sido demasiado corto para evaluar la eficacia de las pautas de suplementación empleadas más allá de las primeras semanas de vida postnatal. Aunque la retirada de la suplementación

mineral en la 44 semana de edad postconcepcional o una vez conseguida la normalización de la mineralización, no fue seguida, en ningún caso, de la recaída de la enfermedad, parece necesario emprender nuevos estudios para conocer la repercusión a largo plazo de la depleción mineral a la luz de los resultados publicados por Lucas y cols. (30), que indican que el crecimiento en longitud de estos niños podría estar retrasado.

BIBLIOGRAFIA

1. HELIN, I.; LANDIN, L. A.; NILSSON, B. E.: *Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16*. Acta Paediatr. Scand. 1985; 74: 264-267.
2. GREER, F.R.; TSANG, R.C.: *Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D requirements for the Preterm Infant*. En: *Vitamin and mineral requirements in preterm infants*. Tsang R. C., ed. New York: Marcel Dekker, 1985: 99-136.
3. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON NUTRITION: *Nutrition needs of low-birth-weight infants*. Pediatrics 1977; 60: 519-530.
4. BROOKE, O. G.; LUCAS, A.: *Metabolic bone disease in preterm infants*. Arch Dis Child 1985; 60: 682-685.
5. STEICHEN, J. J.; GRATTON, T. L.; TSANG, R. C.: *Osteopenia of prematurity: The cause and possible treatment*. J. Pediatr. 1980; 96: 528-533.
6. CHAN, G. M.; MILEUR, L.; HANSEN, J. W.: *Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants*. J. Pediatr. 1988; 113: 225-229.
7. GREER, F. R.; STEICHEN, J. J.; TSANG, R. C.: *Effects of increased calcium, phosphorus and vitamin D intake on bone mineralization in very low-birth-weight infants fed formulas with polycoisa an medium chain triglycerides*. J. Pediatr. 1982; 100: 951-955.
8. SCHANLER, R. J.; GARZA, C.; O'BRIAN-SMITH, E.: *Fortified mother's milk for very low birth weight infants: results of macromineral balance studies*. J. Pediatr. 1985; 107: 767-774.
9. LUBCHENCO, L. O.; SEARLS, D. T.; BRAZIE, J. L.: *Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestational age*. J. Pediatr. 1972; 81: 814-818.
10. DUBOWITZ, L. M.S.; DUBOWITZ, V.; GOLDBERG, C.: *Clinical assesment of gestational age in the new born infant*. J. Pediatr. 1970; 77: 1-10.
11. CHAN, G. M.; MILEUR, L.; HANSEN, J. W.: *Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants*. J. Pediatr. 1988; 113: 225-229.
12. MASEL, J. P.; TUDEHOPE, D.; CARTWRIGHT, D.; CLEGHORN, G.: *Osteopenia and rickets in the extremely low birth weight infant. A survey of the incidence and radiological clasification*. Australes Radiol. 1982; 26: 83-96.
13. MCINTOSH, N.; WILLIAMS, J. E.; LYON, A. J.; WHEELER, K. A.: *Diagnosis of rickets of prematurity*. Lancet 1984; ii: 869.
14. BENTUR, L.; ALON, V.; BERANT, M.: *Bone and mineral homeostasis in the preterm infant: A review*. Pediatr. Rev. Commun. 1987; 1: 291-310.
15. HILLMAN, L. S.; HOFF, N.; SALMONS, S.; MARTIN, L.; MCALISTER, W.; HADDAD, J.: *Mineral homeostasis in very premature infants: Serial evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D, serum minerals and bone mineralization*. J. Pediatr. 1985; 106: 970-980.
16. YU, J. S.; WALKER-SMITH, J. A.; BURNARDE, D.: *Rickets: a common complication of neonatal hepatitis*. Med. J. Austr. 1971; 1: 790-792.
17. BOSLEY, A. R. S.; VERRIER, E. R.; CAMPBELL, M. J.: *Aetiological factors in rickets of prematurity*. Arch. Dis. Child. 1980; 55: 683-686.
18. CHESSEX, P.; PINEALT, M.; ZEBICHE, H.; AYOTTE, R. A.: *Calciuria in parenterally fed preterm infants: role of phosphorus intake*. J. Pediatr. 1985; 107: 794-796.

19. THE, T. S.; KOLLEE, A. A.; BOON, J. M.: *Rickets in a preterm infant during intravenous alimentation*. Acta Paediatr. Scand. 1983; 72: 769-771.
20. JAMES, J. R.; CONGDON, P. J.; TRUSCOTT, J.; HORSMAN, A.: *Osteopenia of prematurity*. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 871-876.
21. PODZNANSKI, A.; KUHN, L. R.; GUIRE, K. E.: *New standards of cortical mass in the humerus of neonates: a means of evaluating bone loss in the premature infant*. Radiology 1980; 134: 639-644.
22. LYON, A. J.; MCINTOSH, N.; WHEELER, K.: *Radiological rickets in extremely low birth weight infants*. Ped. Radiology 1987; 17: 56-58.
23. KOO, W. W. K.; GUPTAJ, M.; NAYANAR, V. V.; WILKINSON, M.; POSEN, S.: *Skeletal changes in preterm infants*. Arch. Dis. Child. 1982; 57: 447-452.
24. KOO, W. W. K.; SUCCOP, P.; HAMBIDGE, M.: *Serum alkaline phosphatase and serum zinc concentrations in preterm infants with rickets and fractures*. AJDC 1989; 143: 1342-1345.
25. KOO, W. W. K.; TSANG, R. C.: *Bone mineralization in infants*. Prog. Food. Nutr. Sci. 1984; 8: 229-302.
26. STEICHEN, J. J.; TSANG, R. C.; GREER, F. R.; HO, M.; HUG, G.: *Elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in rickets of very-low-birth-weight infants*. J. Pediatr. 1981; 99: 293-298.
27. MARKESTAD, T.; AKSNES, L.; FINNE, P. H.; AARSKOG, G.: *Plasma concentrations of vitamin D metabolites in a case of rickets of prematurity*. Acta Paediatr. Scand. 1983; 72: 759-761.
28. GILLES, M. M.; FENTON, M. H.; SHAW, B.; ELTON, R. A.; CLARKE, M.; LANG, M.; HUME, R.: *Sequential calcium and phosphorus balance studies in preterm infants*. J. Pediatr. 1987; 110: 591-598.
29. SCHANLER, R. J.; ABRAMS, S. A.; GARZA, C.: *Mineral balance studies in very low birth weight infants fed human milk*. J. Pediatr. 198; 113: 230-238.
30. LUCAS, A.; BROOKE, O. G.; BAKER, B. A.; BISHOP, N.; MORLEY, R.: *High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates*. Arch. Dis. Child. 1989; 64: 902-909.