

# Factores gestacionales en el desarrollo de enfermedades desmineralizantes óseas del infante: Revisión sistemática

*Gestational factors in the development of bone demineralizing diseases of the infant: Systematic Review*

Carlos Daniel Vásquez-Serrano <sup>1</sup> \*, Andrea Ruiz-Andrade <sup>1</sup>.

## RESUMEN

La salud ósea comienza durante la etapa fetal y exige cubrir una cantidad adecuada de nutrientes *in útero* para la mineralización, asegurando un crecimiento óptimo en el organismo del recién nacido. Las enfermedades metabólicas óseas del neonato surgen como una complicación propia de la prematuridad, a causa de una privatización de los depósitos minerales que incrementan principalmente durante el tercer trimestre de gestación. Sin embargo, debido a la complejidad en la fisiología de la formación y remodelación ósea, es importante reconocer otros factores relacionados en el desarrollo de enfermedades desmineralizantes óseas. Se concretó la búsqueda de información en las plataformas Academic Search Premier, PubMed y MEDLINE acerca de los principales desencadenantes durante el periodo gestacional que han demostrado mayor asociación con la incidencia de estas patologías, bajo el cumplimiento de criterios de selección (anterioridad máxima de 5 años, importancia de la hipótesis con el enfoque del estudio, sin sesgos de padecer patologías óseas congénitas, validez demostrada por una correcta asociación estadística y calidad medida con herramientas proporcionadas por el programa de habilidades en lectura crítica español [CASPe]). Se encontró que las alteraciones en la densidad ósea caracterizadas por una reducción de la porción inorgánica del hueso, pueden ser propiciadas por una restricción de estimulación mecánica y de crecimiento intrauterino, al igual que factores modificables inducidos por la futura madre como déficit alimenticio, consumo de tabaco, uso de tratamientos farmacológicos específicos, infecciones, así como la presencia de un descontrol glucémico y otras alteraciones metabólicas.

**Palabras Clave:** Osteogénesis, Desmineralización, Enfermedades óseas metabólicas, Densidad ósea.

## ABSTRACT

Bone health begins during the fetal stage and requires an adequate amount of intrauterine nutrients for mineralization, ensuring optimal growth in the newborn's organism. Bone metabolic diseases of the newborn arise as a complication of prematurity, because of a privatization of mineral deposits that increase mainly during the third trimester of pregnancy. However, due to the complexity in the physiology of bone formation and remodeling, it is important to recognize other factors in the development of bone demineralizing diseases. The search for information on the Academic Search Premier, PubMed, MEDLINE platforms about the main triggers during the gestational period that have shown greater association with the incidence of these pathologies was completed, under the fulfillment of selection criteria (maximum prior to last 5 years, importance of the hypothesis with the project approach, without biases of suffering congenital bone pathologies, validity demonstrated by a correct statistical association and quality measured with tools provided by Spanish critical reading skills program [CASPe]). It was found that alterations in bone density characterized by a reduction in the inorganic portion of bone, can be caused by a restriction of mechanical stimulation and intrauterine growth, as well as modifiable factors induced by the future mother, such as nutritional deficit, tobacco consumption, use of specific pharmacological treatments, infections, as well as the presence of a glycemic uncontrol and other metabolic alterations.

**Keywords:** Osteogenesis, Demineralization, Bone disease, Bone density.

1. Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México, México.

\* Autor de Correspondencia: carlosdanielvs8@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El tejido óseo es uno de los tejidos conectivos especializados de mayor extensión en el cuerpo humano, este puede ser clasificado en dos tipos: el hueso compacto y el esponjoso, siendo su morfofisiología la diferencia entre ambos<sup>1</sup>. A su vez, se le atribuye una extensa funcionalidad dentro de la fisiología y la homeostasis del organismo, ya que funciona como puntos de inserción de los músculos y ligamentos que permiten realizar los movimientos corporales, así como la protección de estructuras, el almacén de minerales y la producción de elementos corpusculares de la sangre<sup>1</sup>.

La gestación es el periodo en el cual se llevará a cabo la formación del tejido óseo a partir de la octava semana, un momento crítico del cual dependerá en gran parte el crecimiento y salud del neonato, por lo tanto, cualquier alteración durante este punto repercutirá en el futuro ser<sup>2</sup>.

En el embrión, existen dos mecanismos por los cuales se lleva a cabo la osteogénesis que no influyen en características que puedan diferenciar al hueso futuro, sino que hace referencia a dos formas por las que se crean todos los huesos que componen al sistema esquelético<sup>2</sup>. El primero de estos mecanismos es la formación intermembranosa del hueso, en la que a partir de una diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos productores de matriz ósea, forman centros primarios de osificación que posteriormente serán calcificados y diferenciados en osteocitos, un proceso que se lleva a cabo conforme exista actividad mitótica de las células de la mesénquima altamente vascularizadas<sup>2</sup>; el segundo es la formación endocondral del hueso, un proceso por el cual se originarán la mayoría de los huesos largos y cortos, es dependiente de una base de cartílago hialino que servirá como un molde previo a la formación del tejido óseo<sup>1</sup>. El pericondrio, que es la capa superficial y vascularizada del cartílago compuesta por células condrógenas, sufre de una diferenciación ante estímulos endocrinos para dar lugar a células osteoprogenitoras, que a su vez realizarán la génesis de osteoblastos<sup>2</sup>. Por último, los osteoblastos productores de matriz ósea, quedarán inmersos en una laguna de sus productos dando lugar a la formación de osteocitos<sup>1,2</sup>.

La calcificación es un proceso por el cual se depositan fosfatos de calcio y otros minerales que se han cristalizado para poder unirse a las fibras de colágeno y proteínas no colágenas del hueso; este mecanismo es dado por proteínas de unión a calcio y factores de calcificación<sup>1,3,4</sup>. Posteriormente, el aumento de tamaño de las zonas de calcificación provocará la unión entre estas, formando sitios de calcificación de mayor tamaño y densidad<sup>4</sup>, esto se debe a la gran cantidad de estímulos endógenos y exógenos que activan este proceso natural del organismo<sup>3</sup>. Constantemente el hueso está sometido a procesos de remodelación, especialmente durante los primeros 30 años de vida<sup>3</sup>, que tienen como finalidad el aumento de la densidad mineral ósea, así como la resistencia y suministro de materiales inorgánicos al torrente sanguíneo<sup>3,4</sup>.

La resorción ósea es un evento mediado por múltiples factores locales y sistémicos; los principales agentes que intervienen son los osteoclastos, células que se adhieren al hueso liberando colagenasas y enzimas que lo destruyen, siendo esta materia inerte, endocitada y liberada a la sangre<sup>1,3</sup>. El proceso contrario es la absorción ósea, en la cual los segmentos del hueso que fueron destruidos son reemplazados por nuevos osteoblastos provenientes de células pluripotenciales mesenquimatosas secretoras de matriz ósea, diferenciándose en osteocitos y calcificándose para formar un nuevo segmento óseo<sup>1,4</sup>.

Las enfermedades desmineralizantes son un grupo de entidades cuya principal característica es la disminución de los componentes inorgánicos del hueso, reduciendo su funcionalidad y resistencia ante traumatismos a lo largo de la vida<sup>5,7</sup>. Existen diferentes investigaciones que describen a las alteraciones en la densidad mineral del hueso como enfermedades multifactoriales, debido a la gran complejidad de la fisiología de la remodelación ósea en la que intervienen múltiples procesos homeostáticos ante diferentes estímulos, tales como: cambios hormonales, genética, nutrición y estrés físico al que el cuerpo es sometido<sup>3,5,6</sup>.

La incidencia de casos relacionados con fracturas y lesiones osteoarticulares varía entre las distintas etapas de la vida, siendo los extremos de esta los más propensos a sufrir lesiones, representando además un problema de salud pública debido a sus costos hospitalarios y a las secuelas que puedan llegar a producir<sup>6</sup>. Algunos de estos casos son padecimientos subclínicos relacionados con defectos en la composición mineral de los huesos, expresándose como lesiones óseas de repetición ante traumatismos de bajo grado. Es importante tener en cuenta los factores de riesgo de este conjunto de enfermedades que puedan prever situaciones y complicaciones, así como identificar a los grupos de mayor vulnerabilidad con el fin de llevar a cabo las medidas preventivas y el tratamiento idóneo de acuerdo a las características de cada paciente.

La presente revisión tiene como objetivo primordial identificar los factores etiológicos gestacionales de la enfermedad, y de esta manera, esclarecer propuestas para el desarrollo de tratamientos eficaces para lograr preservar la integridad estructural del esqueleto, y a su vez realizar acciones para su prevención o detección oportuna y conseguir disminuir su prevalencia.

Mediante esta revisión, se describen los factores de riesgo durante la gestación que pueden predisponer a alteraciones en la composición ósea del infante y que, por tanto, fungan como pronóstico de una futura enfermedad ósea.

## METODOLOGÍA

Se realizó una extensa búsqueda de información acerca de los factores durante la gestación que se han citado como etiológicos para el probable desarrollo de alteraciones en la densidad ósea en el infante. Se investigó mediante los descriptores

“desmineralización, enfermedades óseas metabólicas, gestación” en títulos y resúmenes de fuentes primarias y secundarias en las bases de datos Academic Search Premier, PubMed y MEDLINE. La recolección de información se llevó a cabo del 1 de mayo al 1 de agosto del 2019, divididos en tres periodos de 31 días cada uno: el primero donde se obtuvo una cantidad de 150 artículos científicos de distintas editoriales, con títulos y resúmenes adecuados al propósito de la revisión sistemática; el segundo periodo abarcó el cumplimiento de los criterios de selección (temporalidad con prioridad a los últimos 5 años, relevancia de la hipótesis con el objetivo del proyecto, sin sesgos por antecedentes de patologías óseas heredables, validez demostrada por una correcta asociación estadística y calidad medida con herramientas proporcionadas por el programa de habilidades en lectura crítica español [CASPe]). En la **Figura 1** se resume el proceso de búsqueda, análisis, inclusión y exclusión de artículos.

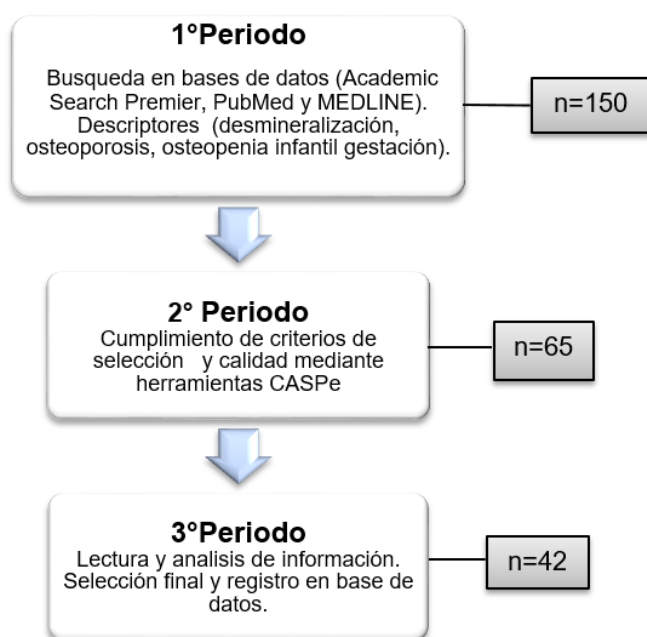


Figura 1. Periodos de la búsqueda de datos.

## RESULTADOS

Al finalizar, 42 artículos fueron seleccionados para su inclusión en la revisión sistemática. Por último, se llevó a cabo el análisis, la recolección de información y la creación de la base de datos (tema, año, metodología, hallazgos, asociación).

## DISCUSIÓN

### Deficiencia de calcio

Durante el embarazo, el feto recibe la totalidad de nutrientes a partir de la alimentación materna y sus reservas previas a la concepción. Gran parte de estos productos se encuentran en mayor concentración en la sangre fetal que en la materna, debido a los requerimientos nutricionales indispensables durante esta etapa de formación y desarrollo del producto<sup>7,8</sup>.

Para asegurar un correcto aporte de calcio al feto, existen procesos de absorción y resorción ósea que mantienen una concentración sérica materna de calcio adecuado para la gestación, este proceso es modulado por distintas hormonas, siendo 1,25-dihidroxi vitamina D (1,25-OH<sub>2</sub>D), la hormona paratiroidea (PTH) y la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), los principales precursores de esta<sup>7,8</sup>.

El calcio es un mineral esencial en la formación de estructuras óseas, su absorción aumenta significativamente durante la gestación con una acumulación promedio de 30g al finalizar el embarazo<sup>9</sup>. Aproximadamente el 80% de la totalidad de este mineral es absorbido durante el tercer trimestre, siendo el momento de mayor necesidad de consumo por parte de la madre<sup>7,9</sup>. Para un correcto desarrollo y mineralización del tejido óseo neonatal es necesario un adecuado suministro de minerales, entre ellos, el calcio es el más descrito en la literatura científica y cuyo déficit en su consumo o alteración en el metabolismo materno, tendría consecuencias a largo plazo en la futura densidad ósea del neonato<sup>7</sup>.

### Déficit de vitamina D

Su principal función en el organismo es el estímulo de los enterocitos para aumentar la absorción intestinal de calcio<sup>10</sup>. Se ha observado la presencia de su receptor en distintas células del organismo, que demuestra su amplia utilidad en la prevención de distintas enfermedades del embarazo y del desarrollo fetal<sup>10,11</sup>. La vitamina D se adquiere a partir de fuentes alimenticias, siendo las de origen animal las que mejor aporte ofrecen<sup>10</sup>; por otro lado, el mayor porcentaje de absorción de este micronutriente se adquiere por medio de distintos procesos bioquímicos que necesitan de la exposición de la piel a los rayos UVB provenientes del sol<sup>10,12</sup>. Se ha observado cómo la deficiencia materna de este nutriente durante la gestación provoca carencia mineral en el feto, observándose menor densidad ósea que a su vez puede causar enfermedades como la osteomalacia y el raquitismo<sup>11,13-15</sup>, entidades caracterizadas por la carencia de componentes minerales del hueso que evolucionan a ablandecimiento y deformaciones de las estructuras óseas<sup>14</sup>.

### Descontrol glucémico

La diabetes gestacional, es la principal causa de descontrol glucémico patológico durante la gestación, se tiene a disposición múltiples datos observacionales acerca de las alteraciones en la formación fetal, cuya incidencia es directamente proporcional al número de eventos de descontrol glucémicos y a su gravedad durante el embarazo<sup>16</sup>.

La macrosomía es producto del incremento de las concentraciones de insulina fetal y de su efecto como factor de crecimiento, siendo mayormente liberada en momentos de hiperglucemias maternas<sup>17-19</sup>. Los fetos macrosómicos, disminuyen su dinámica dentro del útero, teniendo mayor predisposición a desarrollar huesos con deficiencias en su densidad mineral<sup>18</sup>; también se han descrito casos de osteopenia en hijos de madres diabéticas sin alteraciones en su crecimiento<sup>18,19</sup>.

## Restricción del crecimiento intrauterino

La restricción del crecimiento intrauterino (CIR) condiciona una disminución en la densidad ósea, que unido a las complicaciones que genera después del nacimiento, imposibilita compensar ese déficit mineral<sup>20</sup>. Por tal motivo, la única variable asociada de forma independiente del resto de factores al desarrollo de una enfermedad metabólica ósea es el CIR, que confiere un riesgo relativo 10 veces superior de presentar desmineralización ósea severa comparado con prematuros sin CIR<sup>21,23</sup>. En estudios recientes, se comprende que los valores de calcio sérico se relacionan directamente con el peso y la edad gestacional, por lo que los lactantes más inmaduros con menos de 28 semanas de edad gestacional y un peso <1,000 g, tienen un 67% de probabilidad de padecer una enfermedad metabólica ósea y un 30% con un peso de 1,500 g<sup>20,21</sup>.

## Falta de estimulación mecánica

Uno de los estímulos más importantes para la regulación y regeneración de la masa ósea, el modelado y microarquitectura del hueso, es la fuerza mecánica<sup>24</sup>; esto debido a un proceso desencadenado en el cual los osteocitos, considerados células mecanosensoras del hueso, al ser activados, inducen una producción y secreción de moléculas de señalización que regulan la actividad de los osteoblastos y osteoclastos<sup>2,3,25</sup>; por lo tanto, el desarrollo normal del esqueleto requiere de la existencia de movimientos fetales normales en frecuencia e intensidad, como por ejemplo patear contra la pared uterina<sup>26</sup>. Cualquier restricción del movimiento normal del feto en desarrollo, principalmente ante una macrosomía fetal, embarazo múltiple o parto pretérmino, disminuye el depósito de sales minerales y el crecimiento óseo que conduce a una reducción en la resistencia ósea<sup>2,24,26</sup>.

## Infecciones durante la gestación

La presencia de enfermedad ósea metabólica del prematuro sobresale por su incidencia posterior a estadios severos de infección neonatal, principalmente en recién nacidos con más de tres eventos infecciosos<sup>27</sup>; esto se debe a la reducción del aporte de nutrientes por una disminución en la perfusión placentaria secundaria a liberación de factores proinflamatorios<sup>27,28</sup>. La mayor parte de los nacimientos prematuros se generan por condiciones desfavorables en el microambiente fetal, en la mayoría de estos casos debido a la existencia de una infección clínica o subclínica<sup>28,29</sup>. El tratamiento antibacteriano no evita el parto prematuro, pero consigue disminuir la corioamnionitis y mejorar los resultados neonatales<sup>30</sup>.

## Hiperparatiroidismo materno

Es una alteración metabólica con graves repercusiones tanto para la madre, como para el feto<sup>31,32</sup>. Se caracteriza por altas concentraciones de calcio sérico, secundarias a un aumento en la producción de hormona paratiroidea (PTH) materna<sup>33</sup>. La PTH es la principal hormona reguladora de la calcemia durante el embarazo, modula procesos de resorción ósea que aseguran el suministro de calcio al feto; es por ello que la detección del trastorno se dificulta durante la gestación<sup>34</sup>. El efecto de PTH sobre

el feto se ha confirmado con una hipocalcemia y tetanias en gran porcentaje de recién nacidos de madres con hiperparatiroidismo no tratado, debido a atrofia de la glándula paratiroides *in útero* que perdura tiempo después del nacimiento<sup>32,34</sup>.

## Tabaquismo

Durante la gestación, la madre está expuesta a múltiples agresiones ambientales que repercuten sobre el feto, como es el caso de las infecciones y las toxinas<sup>35</sup>. Debido al estrecho margen que limita la sangre materna de la fetal, la barrera placentaria es la encargada de mantener esta selectividad mediado por una serie de canales y transportadores de moléculas específicas que serán útiles en la circulación fetal; sin embargo, se han observado ciertas rupturas que permiten el paso de soluciones por continuidad, como es el caso de las hemátis maternas y otras sustancias<sup>35</sup>. El tabaquismo es una actividad a la cual se le han asociado múltiples enfermedades durante y fuera del embarazo<sup>36,37</sup>. Se ha documentado reducción de la masa ósea en recién nacidos de madres con hábitos tabáquicos durante la gestación que posteriormente dependerá de otros factores para su patogenia y desarrollo<sup>37,38</sup>.

## Índices de masa corporal paternos

El índice de masa corporal (IMC) de ambos padres al nacimiento constituye una influencia genética en el crecimiento esquelético y mineralización fetal; por lo tanto, se ha asociado a las mujeres que tuvieron mayor peso en su nacimiento con un mayor contenido óseo mineral en su descendencia<sup>39</sup>. Otro determinante del desarrollo intrauterino identificado es la composición corporal de la madre en el embarazo reflejado en el grosor de pliegues cutáneos; las mujeres con un menor grosor de pliegues muestran reservas de grasa más bajas y se relacionan con recién nacidos con menor densidad ósea, puesto que la delgadez materna genera un efecto inadecuado en la disponibilidad de los nutrientes fetales<sup>28,39</sup>. De manera que, mantener un peso adecuado durante el embarazo mejora la masa ósea del recién nacido, aunque tratar de incrementar el peso por encima del recomendado ya sea antes o durante el embarazo no asegura ningún beneficio en la salud ósea<sup>40</sup>.

## Tratamiento farmacológico prolongado

El uso de medicamentos en padecimientos neonatales aumenta el riesgo de enfermedades metabólicas óseas<sup>21,41</sup>. Algunos medicamentos disminuyen la biodisponibilidad de calcio, ya sea reduciendo su absorción intestinal o aumentando su excreción renal<sup>22</sup>. Un manejo prolongado de diuréticos como furosemida, y tratamiento con metilxantinas y corticosteroides sistémicos en dosis altas o recibidos por un tiempo mayor a tres semanas provocan disminución en la velocidad de crecimiento óseo, supresión de la actividad osteoblástica, y la falta de estimulación mecánica que aumenta la resorción ósea<sup>21,22</sup>. De igual manera, anticonvulsivantes como la fenitoína y el fenobarbital han sido medicamentos identificados como favorecedores de alteraciones en la mineralización ósea<sup>22,41</sup>.

La formación y mantenimiento del tejido óseo dependen de múltiples procesos e intermediarios que trabajan en equilibrio

durante toda la vida para mantener la homeostasis. Dentro de los factores de riesgo durante la gestación que han sido correlacionados a una disminución de la densidad ósea infantil se incluyen trastornos metabólicos de la vitamina D<sub>3</sub> y del calcio, restricción del crecimiento intrauterino, presencia de bajo peso para la edad gestacional, descontrol glucémico, falta de estimulación mecánica, infecciones, tratamiento farmacológico prolongado con metilxantinas, corticosteroides y anticonvulsivantes, hiperparatiroidismo, peso y talla tanto de la madre como del padre, así como el tabaquismo.

La deficiencia de un contenido mineral óseo es particularmente importante y reconocido en recién nacidos prematuros al ser identificados como un grupo de alto riesgo para desarrollar enfermedades metabólicas óseas.

Gran parte de las consultas prenatales se inclinan por la detección de patologías comunes en la población, dejando atrás padecimientos subclínicos en la madre que son predisponentes de enfermedad en el recién nacido. La detección de algunos de estas alteraciones mediante una correcta historia clínica, es de gran importancia en la sospecha y detección de enfermedades óseas en la infancia, así como en la aplicación de cribados para evitar el desarrollo de sus posibles complicaciones. Sin embargo, existen otros determinantes fuera de la gestación que podrían tener efecto sobre la incidencia de este tipo de patologías y que podrían ser motivo de futuras investigaciones.

En conclusión, una privatización en el suministro intrauterino de minerales resulta ser el principal factor para no lograr satisfacer una demanda de crecimiento, resistencia y estabilidad ósea extrauterina. Aunque también se debe tener en cuenta que ciertas condiciones patológicas y toxicomanías durante la gestación influye sobre el desarrollo óseo del feto.

## REFERENCIAS

- Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*. 2018; 185(1): 240-75. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2018.09.028](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.09.028)
- Thompson EM, Matsiko A, Farrell E, Kelly DJ, O'Brien FJ. Recapitulating endochondral ossification: a promising route to *in vivo* bone regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2014; 9(8): 889-902. DOI: [10.1002/term.1918](https://doi.org/10.1002/term.1918)
- Florencio-Silva R, Rodrigues G, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Res Int*. 2015; 2015(1): 1-17. DOI: [10.1155/2015/421746](https://doi.org/10.1155/2015/421746)
- Young MF. Skeletal biology: Where matrix meets mineral. *Matrix Biol*. 2016; 52-54(1): 1-6. DOI: [10.1016/j.matbio.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.04.003)
- Bustabad S. Osteoporosis infantil. *Protoc diagn ter pediátr*. 2014; 1(2): 197-201. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia-0>
- Muñoz M, De la Higuera M, Fernández-García D, Alonso G, Reyes R. Densitometría ósea: indicaciones e interpretación. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(5): 224-7. DOI: [10.1016/S1575-0922\(05\)71019-6](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(05)71019-6)
- Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev*. 2015; 91(11): 623-8. DOI: [10.1016/j.earlhumdev.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.007)
- Salles JP. Bone metabolism during pregnancy. *Ann Endocrinol*. 2016; 77(2): 163-8. DOI: [10.1016/j.j.ando.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.j.ando.2016.04.004)
- Kovacs CS. Bone Development and Mineral Homeostasis in the Fetus and Neonate: Roles of the Calcitropic and Phosphotropic Hormones. *Physiol Rev*. 2014; 94(4): 1143-218. DOI: [10.1152/physrev.00014.2014](https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2014)
- Moon RJ, Davies JH, Cooper C, Harvey NC. Vitamin D, and Maternal and Child Health. *Calcif Tissue Int*. 2019; 104(1): 1-13. DOI: [10.1007/s00223-019-00560-x](https://doi.org/10.1007/s00223-019-00560-x)
- Borg SA, Buckley B, Owen R, Campos A, Lu Y, Eyles D, et al. Early life vitamin D depletion alters the postnatal response to skeletal loading in growing and mature bone. *PLoS ONE*. 2018; 13(1): 1-17. DOI: [10.1371/journal.pone.0190675](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190675)
- Di Marco N, Kaufman J, Rodda CP. Shedding Light on Vitamin D Status and Its Complexities during Pregnancy, Infancy and Childhood: An Australian Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(4): 538-55. DOI: [10.3390/ijerph16040538](https://doi.org/10.3390/ijerph16040538)
- Mølgaard C, Fleischer K. Vitamin D and bone health in early life. *Proc Nutr Soc*. 2003; 62(4): 823-8. DOI: [10.1079/pns2003298](https://doi.org/10.1079/pns2003298)
- Hyde NK, Brennan-Olsen SL, Mohebbi M, Wark JD, Hosking SM, Pasco JA. Maternal Vitamin D in pregnancy and offspring bone measures in childhood: The Vitamin D in pregnancy study. *Bone*. 2019; 124(1): 126-31. DOI: [10.1016/j.bone.2019.04.013](https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.013)
- Fiscaletti M, Stewart P, Munns CF. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Rev*. 2017; 38(19). DOI: [10.1186/s40985-017-0066-3](https://doi.org/10.1186/s40985-017-0066-3)
- Rashid FB, Khatoon H, Hasnat MA, Amin R, Azad AK. Perinatal Complications in Diabetes Mellitus with Pregnancy: Comparison between Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Diabetes Mellitus Prior to Pregnancy. *Mymensingh Med J*. 2017; 26(1): 124-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28260766>
- Johns E, Denison F, Norman J, Reynolds R. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29(11): 1-12. DOI: [10.1016/j.tem.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004)
- Schushan-Eisen I, Cohen M, Leibovitch L, Maayan-Metzger A, Strauss T. Bone Density Among Infants of Gestational Diabetic Mothers and Macrosomic Neonates. *Matern Child Health J*. 2014; 19(3): 578-82. DOI: [10.1007/s10995-014-1541-9](https://doi.org/10.1007/s10995-014-1541-9)
- Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017; 60(4): 636-44. DOI: [10.1007/s00125-017-4206-6](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4206-6)
- Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98(3): 272-5. DOI: [10.1136/archdischild-2011-301025](https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301025)
- Ríos-Moreno MP, Salinas-López MP, Pérez-Ornelas NB, Barajas-Serrano TL, Barrera-de León JC. Factores de riesgo asociados a osteopenia del prematuro en una terapia intensiva neonatal de referencia. *Acta Pediatr Mex*. 2016; 37(2): 69-78. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So186-23912016000200069](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So186-23912016000200069)
- Montaner A, Fernández C, Calmarza P, Rite G, Oliván M. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatr*. 2017; 88(4): 487-94. DOI: [10.4067/S0370-](https://doi.org/10.4067/S0370-)

- 41062017000400007
23. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014; 1(3): 85–91. DOI: [10.1016/j.jcte.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.06.004)
  24. Tapia-Rombo CA, Villalobos-Granja KP, Ramírez-Pérez J, Uscanga-Carrasco H, Robles-Espinosa LA. Aparición de la osteopenia en recién nacidos de pretérmino en un servicio de neonatología. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013; 70(6): 432-40. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-1146201300060004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-1146201300060004)
  25. Nandez-Germán SL, Catrejón-González MO, Cruz MM. Efectos del ejercicio sobre la densidad mineral ósea en pacientes con osteopenia. *Rev Sanid Milit Mex.* 2009; 63(1): 18-27. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2009/sm091d.pdf>
  26. Castiglioni C, Suárez B, Anwandter G, Cortés R. Akinecia/ Hipokinesia fetal: Una ventana al movimiento fetal durante el desarrollo. Orientación clínica, etiología y diagnóstico. *Rev Med Clin Condes.* 2016; 27(4): 514-28. DOI: [10.1016/j.rmcl.2016.07.011](https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.07.011)
  27. Roy M. Maternal infection, malnutrition, and low birth weight. *J Postgrad Med.* 2016; 62(4): 270-1. DOI: [10.4103/0022-3859.191010](https://doi.org/10.4103/0022-3859.191010)
  28. Klein LL, Gibbs RS. Infection and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32(3): 397-410. DOI: [10.1016/j.ogc.2005.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2005.03.001)
  29. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol.* 2005; 32(3): 523-59. DOI: [10.1016/j.clp.2005.04.006](https://doi.org/10.1016/j.clp.2005.04.006)
  30. Yeste D, Clemente M, Campos A, Fábregas A, Soler L, Carrascos A. Osteoporosis en pediatría. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017; 8(1): 73-85. DOI: [10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.389](https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.389)
  31. Dochez V, Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 291(2): 259-63. DOI: [10.1007/s00404-014-3526-8](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3526-8)
  32. Hirsch D, Kopel V, Nadler V, Levy S, Toledano Y, Tsvetov G. Pregnancy Outcomes in Women With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 2115–22. DOI: [10.1210/jc.2015-1110](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1110)
  33. Díaz-Soto G, Linglart A, Sénat MV, Kamenicky P, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Endocrine.* 2013; 44(3): 591–7. DOI: [10.1007/s12020-013-9980-4](https://doi.org/10.1007/s12020-013-9980-4)
  34. Malekar-Raikar S, Sinnott BP. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy -A Rare Cause of Life-Threatening Hypercalcemia: Case Report and Literature Review. *Case Rep Endocrinol.* 2011; 2011(1): 1–6. DOI: [10.1155/2011/520516](https://doi.org/10.1155/2011/520516)
  35. Koren G, Ornoy A. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(4): 373–85. DOI: [10.1080/17512433.2018.1425615](https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1425615)
  36. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, Cooper C. Neonatal Bone Mass: Influence of Parental Birthweight, Maternal Smoking, Body Composition, and Activity During Pregnancy. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(9): 1694–703. DOI: [10.1359/jbmr.2001.16.9.1694](https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.9.1694)
  37. Huang SH, Weng KP, Huang SM, Liou HH, Wang CC, Ou SF, et al. The effects of maternal smoking exposure during pregnancy on postnatal outcomes: A cross sectional study. *J Chin Med Assoc.* 2017; 80(12): 796–802. DOI: [10.1016/j.jcma.2017.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.01.007)
  38. Parviainen R, Auvinen J, Pokka T, Serlo W, Sinikumpu J. Maternal smoking during pregnancy is associated with childhood bone fractures in offspring – A birth-cohort study of 6718 children. *Bone.* 2017; 101(1): 202–5. DOI: [10.1016/j.bone.2017.05.007](https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.05.007)
  39. Monjardino T, Henriques A, Moreira C, Rodrigues T, Adubeiro N, Nogueira L, et al. Gestational Weight Gain and Offspring Bone Mass: Different Associations in Healthy Weight Versus Overweight Women. *J Bone Miner Res.* 2019; 34(1): 38-48. DOI: [10.1002/jbmr.3587](https://doi.org/10.1002/jbmr.3587)
  40. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, et al. Neonatal Bone Mass: Influence of Parental Birthweight, Maternal Smoking, Body Composition, and Activity During Pregnancy. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(9): 1694-703. DOI: [10.1359/jbmr.2001.16.9.1694](https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.9.1694)
  41. Graça MI, Silva J, Guimarães H. Metabolic bone disease of prematurity – a report of five cases. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2019; 8(1): 1-11. DOI: [10.7363/080120](https://doi.org/10.7363/080120)

## FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero de alguna persona física o moral.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.