

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO CON ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA

### I. FINALIDAD:

Disminuir la morbi-mortalidad de los RNpT afectados por Enfermedad Metabólica Ósea.

### II. OBJETIVOS

#### 2.1. OBJETIVO GENERAL:

Realizar un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno del recién nacido prematuro (RNpT) con riesgo de enfermedad metabólica ósea (EMO)

#### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Realizar la prevención de la EMO en el RNpT con riesgo, mediante el aporte adecuado de nutrientes, especialmente de calcio, fósforo y vitamina D.
2. Realizar un diagnóstico precoz de la EMO en el RNpT con riesgo y estandarizar las pruebas diagnósticas.
3. Realizar un tratamiento adecuado y oportuno del RNpT con diagnóstico de EMO.
4. Estandarizar el tratamiento de la EMO del RNpT, según la fisiopatología y los hallazgos de laboratorio.

### III. ÁMBITO DE APLICACIÓN:

La guía de práctica clínica para la atención del RN prematuro con EMO, es de cumplimiento obligatorio en el servicio de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y en el servicio de Cuidados Intermedios del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP). Del mismo modo, puede servir de referencia y como documento de interés en otras unidades neonatales.

### IV. NOMBRE DEL PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Atención del recién nacido prematuro con enfermedad metabólica ósea, con código CIE-10: P74.9 y código CPMS: 78459 Gammagrafía miocardiaca, tomografía de emisión de positrones (TEP), evaluación metabólica

### V. DISPOSICIONES GENERALES

#### 5.1 DEFINICIÓN

La EMO es la disminución del contenido mineral óseo en relación con el nivel esperado de mineralización para un feto o bebé de edad gestacional similares, acompañado de cambios bioquímicos y/o radiográficos (1) (2).

## 5.2 ETIOLOGÍA

Se produce por aporte insuficiente, en la etapa prenatal y postnatal, de calcio y fósforo al RNpT, los cuales son necesarios para la mineralización esquelética. En la etapa postnatal; hay dificultad para igualar la tasa de acumulación de minerales intrauterinos, tanto con la nutrición parenteral como enteral. En el tercer trimestre de gestación, se acumula el 80% de los minerales óseos fetales (1) (3).

La placenta satisface todas las necesidades minerales del feto, hay un transporte activo de calcio, fósforo y magnesio de la circulación materna a la fetal. En el tercer trimestre de la gestación, se transfiere 120 a 150 mg/kg/día de calcio, que representa aproximadamente 300 mg/día entre las semanas 35 y 38, para obtener 30 g de calcio al llegar a término. De manera similar, el fósforo se transfiere a tasas de aproximadamente 70 mg/kg/día (4) (5). Esta transferencia es interrumpida cuando se produce un parto prematuro (1).

A pesar que se conoce el papel importante de la vitamina D, en la homeostasis del calcio y fósforo; aun no se sabe con exactitud el papel de ésta en la etiología de la EMO (1) (3).

Los RN prematuros deben recibir leche materna fortificada o fórmulas especiales fortificadas, ya que la LM sola y las fórmulas normales no tienen suficiente Ca o P. Sin embargo, a pesar de ésta estrategia de nutrición y fortificación, la inmadurez intestinal puede ser un factor limitante para la absorción óptima de Ca y P de la LM fortificada y las fórmulas, haciendo que las reservas insuficientes de Ca y/o P sean inevitables en muchos RNpT (6).

## 5.3 FUNCIONES DEL CALCIO Y DEL FÓSFORO

**5.3.1. Calcio.** El calcio tiene funciones importantes (7).

- a. Las sales de calcio proporcionan integridad estructural al hueso.
- b. Los iones de calcio presentes en el citoplasma y el líquido extracelular (LEC) son esenciales en muchos procesos biológicos, como:
  - Comunicación intercelular
  - Agregación y la división celular
  - Coagulación
  - Excitabilidad neuromuscular
  - Integridad y la permeabilidad de la membrana
  - Actividad enzimática y la secreción.

Del 100% del calcio corporal total, el 99% se encuentra en los huesos formando sales de hidroxiapatita y el 1% se encuentra en los tejidos blandos y en el LEC (ion extracelular). En la circulación, el calcio se distribuye en tres fracciones interconvertibles (8):

- 50% está en forma ionizada y representa el componente biológicamente activo de la concentración sérica de calcio.
- 10% forma complejos con ácidos orgánicos e inorgánicos: Citrato, lactato, bicarbonato, sulfato y fosfato. Juntas, representan la porción difusible.
- 40% está unido a proteínas, a la albúmina (80%) y a globulinas (20%).

**5.3.2. Fósforo:** Al igual que el calcio, el fósforo, tiene funciones importantes (8).

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- a. Las sales de Fosfato, proporcionan integridad estructural al hueso.
- b. Los ésteres de fosfato (en tejidos blandos), y los iones fosfato inorgánicos realizan muchos procesos biológicos, como:
  - Metabolismo energético, forman parte del ATP
  - Composición de la membrana, forman parte de los fosfolípidos
  - Estructura de nucleótidos.
  - Señalización celular.

Del 100% del fósforo corporal total, el 85% está en el esqueleto, formando parte del entramado de hidroxiapatita del hueso; el 14% asociado con los tejidos blandos, principalmente como ésteres de fosfato y el 1% está en el LEC. En la circulación, el fósforo se encuentra en tres formas (9):

- 85% como fósforo ionizado.
- El 5% formando complejos con sodio, magnesio o calcio
- El 10% está unido a proteínas.

#### 5.4 REGULACIÓN DEL CALCIO Y DEL FÓSFORO

La regulación del calcio y fósforo se lleva a cabo mediante la interacción de 3 hormonas:

1. **La parathormona u hormona paratiroidea (PTH)**, secretada por la glándula paratiroideas.
2. **Calcitonina**, producida en las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroides
3. **La vitamina D**, hormona liposoluble con muchas funciones importantes.

Los órganos blanco principales de estas tres hormonas son: el intestino, los riñones y los huesos (5).

**Parathormona.** La acción de la PTH en la homeostasis del calcio se puede ver en el **anexo 1**. **La calcitonina**, reduce los niveles de calcio, oponiéndose a la acción de la PTH. Afecta los niveles sanguíneos de calcio de cuatro formas: 1) Inhibe la absorción intestinal de calcio, 2) Inhibe la resorción ósea, 3) Inhibe la reabsorción de fosfato a nivel de los túbulos renales y 4) Aumenta la excreción de calcio por los riñones (4) (5).

**Vitamina D.** La acción de la vitamina D en la homeostasis del calcio y del fosforo se puede ver en el **anexo 2**.

#### 5.5 FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, la osteopenia de la prematuridad de debe:

**5.5.1 Déficit de calcio (calciopenia) y/o de vitamina D.** La disminución del calcio iónico en el líquido extracelular, estimula la liberación de PTH, la cual produce resorción ósea. La acción renal de la PTH es la retención de calcio y la eliminación de fósforo, llevando a una hipofosfatemia, hipercalcemia e incremento de la fosfatasa alcalina (1). Ver **anexo 3**

**5.5.2 Déficit de fósforo.** La fosfopenia activa a la 25-OH-vitamina D, incrementa la absorción tubular de fósforo y aumenta la resorción ósea. Una deficiencia primaria en fósforo puede ir acompañada de PTH normal o baja; hiper, normo o hipocalcemia (la fosfopenia no produce incremento de PTH). La concentración baja de fosfato sérico, reduce la apoptosis de los condrocitos hipertróficos diferenciados en las placas de crecimiento lo cual provoca una falla en la mineralización (1) (6). **Ver anexo 4.**

## 5.6 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de la EMO en RN prematuros ha ido disminuyendo debido a los avances en la atención nutricional, pero dada la falta de consenso sobre su definición, se desconoce la incidencia exacta. La EMO es inversamente proporcional al peso al nacer y la edad gestacional, se estima que la EMO afecta al 60 % de los RNpT con peso extremadamente bajo y al 20% de los RNpT con muy bajo peso al nacer (10) (11).

## 5.7 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los lactantes de muy bajo peso al nacer y especialmente los lactantes de extremadamente bajo peso al nacer o los nacidos antes de las 27 semanas de gestación tienen riesgo de desarrollar EMO.

Son considerados factores de riesgo para EMO (12) (13):

1. Prematuridad: Edad gestacional menor a 32 sem.
2. Muy bajo peso al nacer: Peso de nacimiento menor a 1500 g.
3. Restricción del crecimiento intrauterino, aquellos con peso al nacer < 3<sup>er</sup> percentil para su edad gestacional
4. Nutrición parenteral a largo plazo (mayor a 4 semanas)
5. Displasia broncopulmonar tratada con diuréticos de asa y/o restricción de líquidos
6. Uso de corticosteroides posnatales a largo plazo
7. Enterocolitis necrotizante y otras enfermedades que causan insuficiencia intestinal, en especial aquellos neonatos sometidos a intervenciones quirúrgicas.
8. Lactancia materna exclusiva o nutrición enteral con bajo contenidos de minerales (sobre todo calcio y fósforo).
9. Colestasis grave
10. Enfermedad renal

## VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

### 6.1. CUADRO CLÍNICO

La EMO en los lactantes prematuros generalmente se desarrolla entre la 6<sup>ta</sup> y la 16<sup>ta</sup> semanas de vida postnatal (2) (11). Las características clásicas del raquitismo rara vez se encuentran en los RNpT; generalmente en las fases iniciales de la enfermedad, no hay síntomas y se sospecha de EMO por datos bioquímicos (14).

En casos graves, la EMO puede producir fracturas, las cuales se manifiestan con dolor a la manipulación, aumento de volumen, sensibilidad y deformidad en el lugar de la fractura (1).

## 6.2. DIAGNÓSTICO

Existe una falta de consenso sobre qué pruebas de detección y qué umbrales usar. A menudo se usa una combinación de pruebas de laboratorio y radiológicas para diagnosticar y manejar la EMO del prematuro. Los marcadores bioquímicos, como el fósforo sérico, la fosfatasa alcalina (ALP) y la hormona paratiroidea (PTH), han mostrado beneficios para diagnosticar la EMO del prematuro (6). Las radiografías pueden identificar diferentes grados de cambios esqueléticos, pero estos cambios no pueden detectarse hasta que la EMO está avanzada (1) (15).

### 6.2.1. Diagnóstico diferencial:

Los defectos intrínsecos del tejido óseo resultantes de mutaciones en los genes que codifican la proteína de colágeno o las proteínas responsables del ensamblaje del colágeno pueden provocar osteoporosis primaria. Estos incluyen: síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, enfermedad de Wilson, homocistinuria y la hemocromatosis y la osteogénesis imperfecta, son consideraciones importantes en el estudio para EMO (11).

## 6.3. EXÁMENES AUXILIARES

### 6.3.1. De Patología Clínica .

1. **Fosfatasa alcalina sérica (FA):** Valores  $> 800$  UI/L o  $> 500$  UI/L y tendencia a aumentar. La FA puede estar elevada en enfermedad hepática (colestasis).
2. **Fósforo sérico (P):** Valores  $< 1.8$  mMol/L (5.5 mg/dL). Los niveles más bajos se correlacionan con EMO.
3. **Dosaje de parathormona (PTH).** Diferencia entre calciopenia y fosfopenia. El valor normal de PTH va de 1 a 7 pMol/L (9,4 a 66 pg/ml). Aunque el punto de corte usado, que define elevación de PTH es  $> 100$  pg/ml. Los niveles altos de PTH nos indican un hiperparatiroidismo, pero también está relacionado con la reabsorción tubular de fosfato (TRP). Así, un nivel bajo de TRP acompañado de un nivel alto de PTH indica una falta de calcio, y un nivel alto de TRP con un nivel bajo o PTH normal indica una falta de fósforo (2) (11) (16) (17).
4. **Dosaje 25-hidroxivitamina D.** Un nivel  $< 20$  ng/ml se considerada deficiencia de vitamina D. Un valor de  $< 30$  ng/ml, ya se considera patológico.

No existe un marcador bioquímico único que sea diagnóstico de EMO (18), por tanto, el usar una combinación de ellos, mejora la sensibilidad y especificidad; así, una FA  $> 900$  UI/L con un P  $< 1.8$  mMol/L, nos brinda una sensibilidad de 100% y una especificidad de 70% (19).

### 6.3.2. De Imágenes

1. **Radiografías.** La osteopenia sólo se vuelve aparente cuando se pierde entre el 30% y el 40% de la masa mineral (1). Se describen 3 grados de cambios óseos (15):  
**Grado 1:** Presencia de rarefacción ósea

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

**Grado 2:** Rarefacción ósea asociada con alteraciones metafisarias, sombra y formaciones óseas subperiósticas.

**Grado 3:** Asociado a la presencia de fracturas espontáneas

2. **Ecografía cuantitativa longitudinal:** Es la medida cuantitativa longitudinal de la velocidad del sonido en los huesos largos. La onda de ultrasonido pasa por el área de interés y se registran parámetros como la velocidad del sonido (velocidad de propagación de la onda de ultrasonido a través del hueso) y el tiempo de transmisión ósea (tiempo que tarda la onda ultrasónica en atravesar el hueso) (6) (17) (20).

## 6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

### 6.4.1. Medidas Generales y Preventivas

Hay que evitar, en la medida de lo posible, el nacimiento de RN prematuros, ya que éste es el principal factor de riesgo.

Se debe dar una buena nutrición, con especial interés en aporte de calcio, fosfato y vitamina D, tanto en la nutrición parenteral como enteral, y limitar el uso de diuréticos y metilxantinas que reducen las reservas de minerales y los glucocorticoides que incrementan la resorción ósea (17).

Los aportes recomendados de calcio, fósforo y vitamina D por vía parenteral en RNpT, según las directrices ESPGHAN / ESPEN / ESPR / CSPEN sobre nutrición parenteral pediátrica son (21), (22):

Nutriente	Primeros días de vida	Fase de crecimiento
Calcio	1.6 a 4 mEq/kg/día (32 a 80 mg/kg/día)	3.2 a 7 mEq/kg/día (64 a 140 mg/kg/día)
Fósforo	1 a 2 mMol/kg/día (31 a 62 mg/kg/día)	1.6 a 3.5 mMol/kg/día (50 a 108 mg/kg/día)
Vitamina D	80 a 400 UI/kg/día	80 a 400 UI/kg/día

La relación molar de calcio a fosfato, recomendado en esta guía, es de 0,8: 1 y 1: 1 en los primeros días vida y de 1,3: 1 en la fase de crecimiento (21).

Los aportes recomendaciones de éstos nutrientes por vía enteral se muestran en la siguiente tabla (23) (24):

Autor	Calcio (mg/kg/día)	Fósforo (mg/kg/día)	Vitamina D UI/día
Tsang et al (2005)	100 a 220	60 a 140	150 a 400
Klein (2002)	150 a 220	100 a 130	135 a 338
Agostoni (2010)	120 a 140	65 a 90	800 a 1000
AAP (2013)	150 a 220	75 a 140	200 a 400

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

La leche materna humana no cubre los requerimientos de proteínas y minerales al RNpT. Por ello, la leche materna fortificada y las fórmulas especiales para prematuros, garantizan las necesidades del lactante prematuro en crecimiento. En prematuros con nutrición enteral, la absorción de calcio oscila entre el 40% (para la fórmula) y el 70% (para la leche materna), y la de fosfato entre el 60 y el 95% (17).

Un hecho importante para la prevención es el monitoreo bioquímico de RN con riesgo de desarrollar EMO. Se debe solicitar a partir de la cuarta semana de vida y luego cada 2 semanas calcio, fósforo y fosfatasa alcalina; ello permitirá un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno (25).

#### 6.4.2. Terapéutica

Proporcionar leche materna o leche humana donada pasteurizada fortificada o fórmulas líquidas para prematuros, para garantizar ingresos de calcio de 120 a 220 mg/kg/día y de fósforo de 75 a 140 mg/kg/día. Para una absorción y retención óptimas, es importante mantener la relación de ingesta enteral de calcio a fosfato de 1,5:1 a 1,7:1 en masa (mg a mg) (1) (25).

El manejo debe guiarse por parámetros bioquímicos que apunten hacia una calciopenia o fosfopenia relativa, por ello, la medición de la PTH es importancia, ya que se observa una PTH elevada en la deficiencia de calcio, mientras que es baja o normal en la deficiencia de fosfato (1).

**Pacientes con FA y PTH incrementadas:** Sugiere un estado calciopénico, empezar con suplementos de calcio (1):

- Iniciar con 20 mg/kg/día e ir incrementando hasta una dosis máxima de 70 a 80 mg/kg/día. Las dosis suplementarias no incluyen el calcio de la leche materna o la fórmula (2) (25).
- La dosis puede ajustarse mediante monitorización cada 2 semanas de fosforo, ALP y PTH.

**Pacientes con FA incrementada y PTH normal.** Sugiere un estado fosfopénico, empezar con suplementos de fosforo (1):

- Iniciar con 10 a 20 mg/kg/día e ir incrementando hasta una dosis máxima de 40 a 50 mg/kg/día, dividido en 3 tomas. Las dosis suplementarias no incluyen el fósforo de la leche materna o la fórmula (2) (25).
  - La dosis puede ajustarse mediante monitorización cada 2 semanas de fosforo y ALP
- Se debe tener precaución en la administración de suplementos de calcio y fosfato, los cuales no deben administrarse simultáneamente ya que precipitan y no se absorben (1).

Continuar con la suplementación con vitamina D a 400 UI/día. Administrar dosis más altas (800 UI/día) en casos de deficiencia / insuficiencia (25-hidroxivitamina D < 50 nMol/L) (25).

#### 6.4.3. Efectos Adversos o colaterales del tratamiento

- La fortificación de la leche materna y los suplementos orales de calcio y fósforo pueden causar acidosis metabólica e intolerancia gastrointestinal (26) (27) (28).

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- El riesgo de nefrocalcinosis puede aumentar en lactantes con alta absorción de Ca. La excreción urinaria de Ca y P puede aumentar considerablemente en estos lactantes y aumentar la incidencia de nefrocalcinosis, que se ha estimado que ocurre en al menos el 7 % de los lactantes con MBPN (29).

#### 6.4.4 Signos de alarma

Por la posibilidad de fracturas, que se dan en estados avanzados de la enfermedad, se debe vigilar (1) (14) (15):

- Llanto a la movilización.
- Aumento de volumen de una extremidad
- Inmovilización de una extremidad

#### 6.4.5. Criterios de Alta

Cuando los valores de fosforo, PTH y FA hayan mejorado y las radiografías muestran signos de consolidación (en caso de fracturas), los suplementos de calcio y fósforo pueden suspenderse (25).

No hay criterios de laboratorio específicos, pero se puede suspender los suplementos minerales cuando el valor de la fosfatasa alcalina sérica es  $< 500$  UI/L y con tendencia a bajar (25).

#### 6.4.6. Pronóstico.

Las secuelas a largo plazo de la EMO son difíciles de estudiar. La EMO se correlaciona de forma independiente con longitudes reducidas a los 9 y 18 meses de edad. El impacto a largo plazo de la prematuridad en la mineralización ósea no se ha establecido (1).

### 6.5. COMPLICACIONES

Las fracturas ocurren con una frecuencia que varía entre 1 y 30 %, las cuales se pueden producir incluso con los cuidados de rutina (1) (14) (25). Por lo general, las fracturas ocurren en los huesos largos o en las costillas (1).

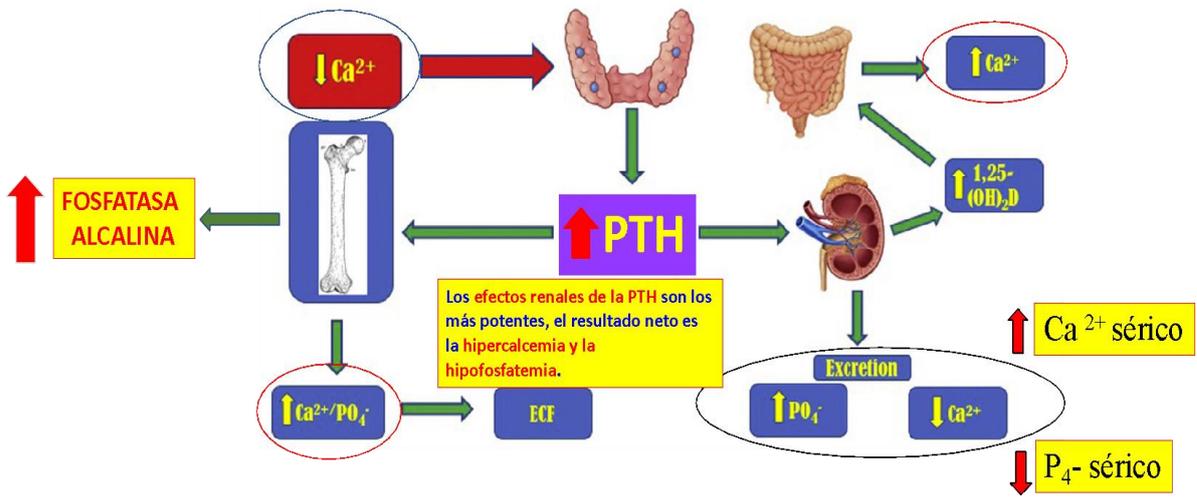
### 6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTARREFERENCIA

Los casos de EMO, serán diagnosticados, tratados y seguidos en el INMP

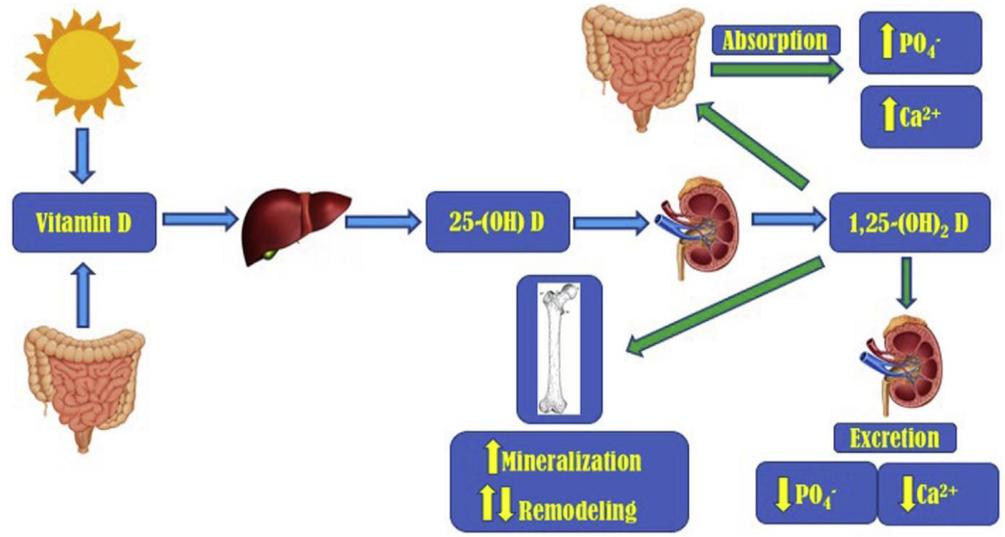
Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

**VII. ANEXOS**

**ANEXO 1. Respuesta a la calciopenia (5)**



**ANEXO 2. Síntesis y acción de la vitamina D (5).**

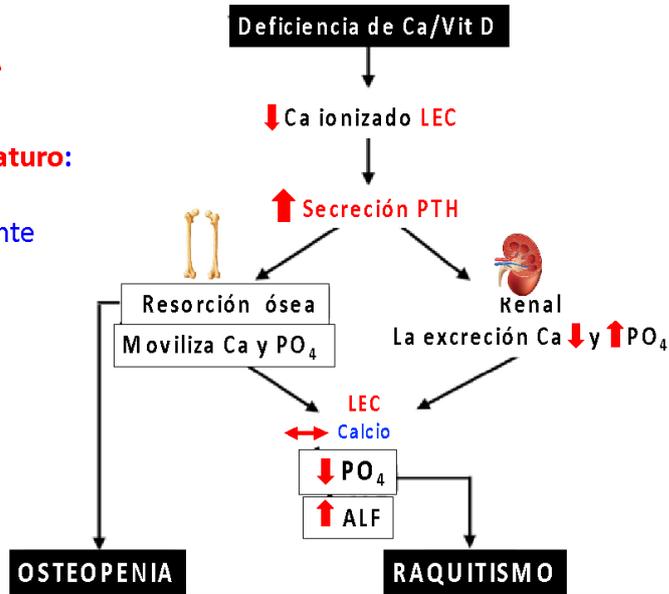


Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

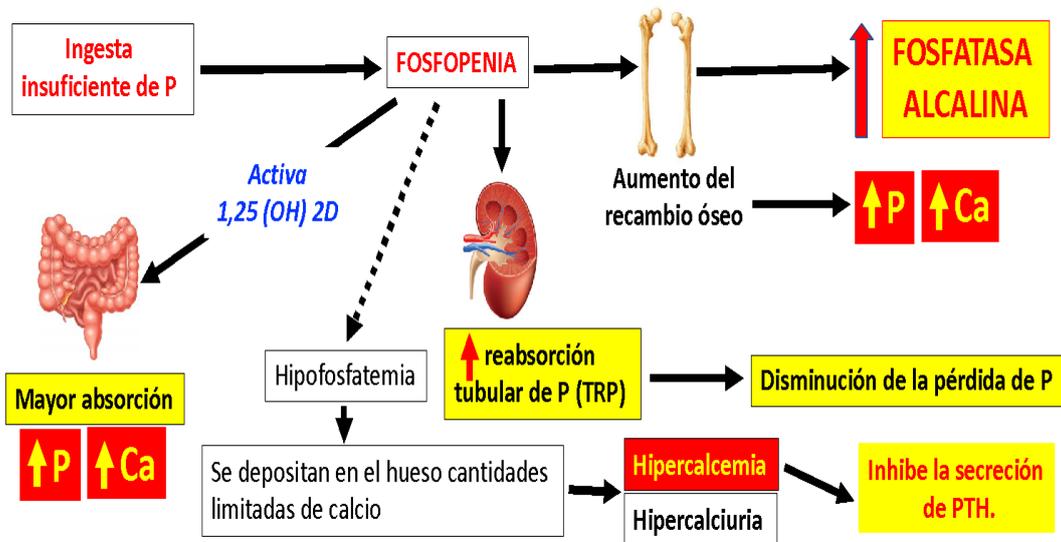
### ANEXO 3. Respuesta a la calciopenia (1)

## FISIOPATOLOGÍA

**EMO calciopénica del prematuro:** demuestra cómo el **hiperparatiroidismo** resultante conduce a la resorción ósea, hipofosfatemia y raquitismo



### ANEXO 4. Respuesta a la fosfopenia.

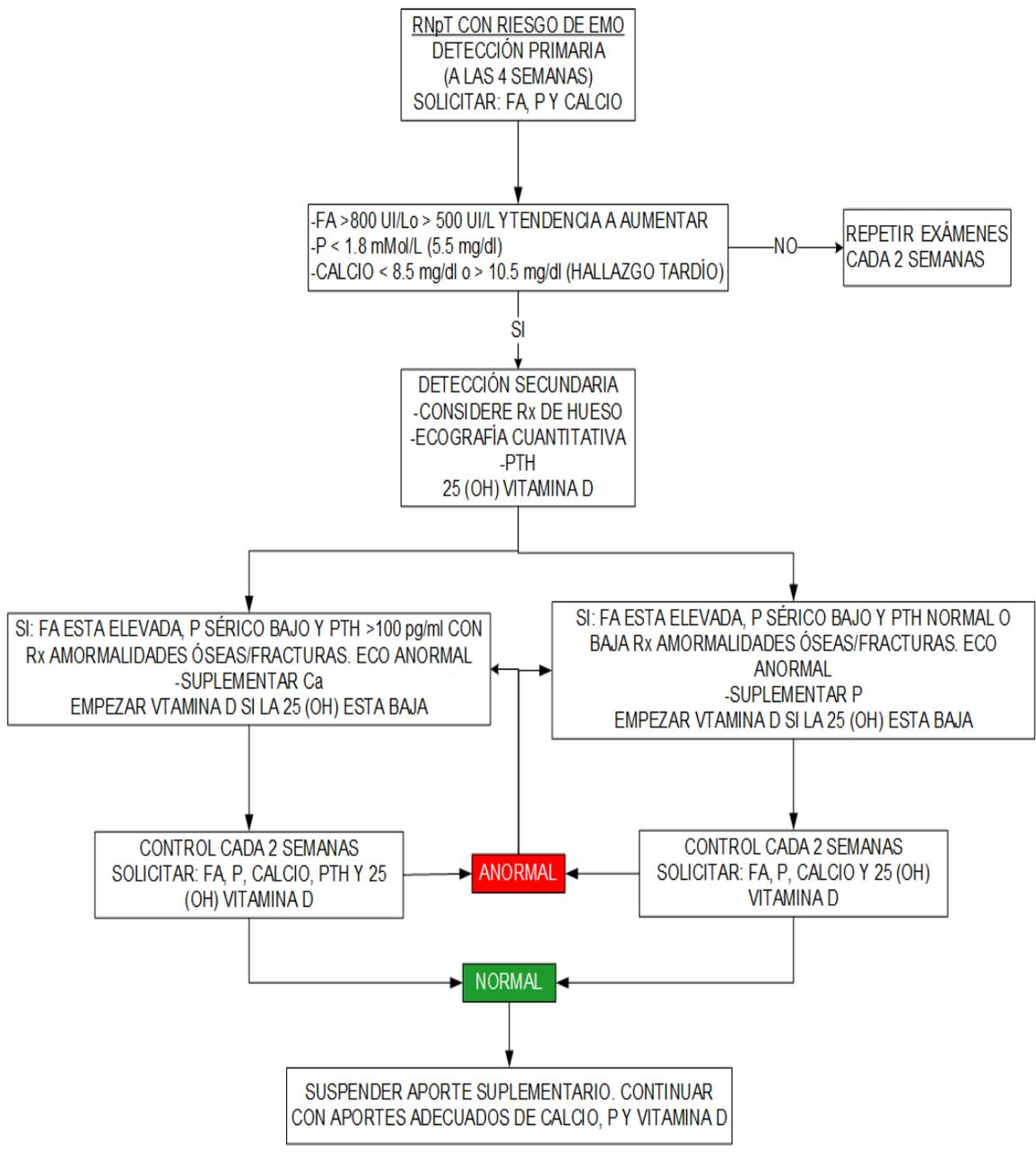


Una deficiencia primaria en P puede ir acompañada de PTH normal o baja; hiper, normo o hipocalcemia

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

**ANEXO 5 FLUJOGRAMA:**

FLUJOGRAMA



**EMO:** Enfermedad metabólica ósea. **FA:** Fosfatasa alcalina sérica. **P:** Fósforo sérico. **PTH:** Parathormona. **Ca:** Calcio sérico. **25(OH)D:** 25 hidroxivitamina D

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. septiembre de 2019;104(5):F560-6.
2. Rústico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(3):85-91.
3. Nallagonda S, Nallagonda M, Deorukhkar A. Metabolic bone disease of prematurity—an overview. *Paediatr Child Health*. 2017;27(1):14-7.
4. Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1143-218.
5. Karpen HE. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):129-41.
6. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for metabolic bone disease of prematurity. En: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Elsevier; 2020. p. 101086.
7. ILDIKO H. KOVES, KATHRYN D. NESS, ANGEL SIU-YING NIP, AND PARISA SALEHI. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism. En: *Avery's Diseases of the Newborn*. Tenth Edition. 2018. p. 1333-50.
8. STEVEN A. ABRAMS AND DOV TIOSANO. Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Metabolism in the Neonate. En: *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 11th Edition. 2020. p. 1611-42.
9. Sareen S. Gropper, Jack L. Smith, and, Timothy P. Carr. MAJOR MINERALS. En: *ADVANCED NUTRITION AND HUMAN METABOLISM. SEVENTH EDITION*. 2018. p. 425-54.
10. Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *NeoReviews*. 2009;10(8):e402-11.
11. Kehinde F, Marinescu A, Turchi R. Catch it before it breaks!: managing metabolic bone disease of prematurity. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(6):676-83.
12. Kelly A, Kovatch KJ, Garber SJ. Metabolic bone disease screening practices among US neonatologists. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(11):1077-83.
13. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity—National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. *Acta Paediatr*. 2021;110(6):1855-62.
14. Birajdar S, Sharp M, Patole S. Metabolic Bone Disease of Prematurity. En: *Nutrition for the Preterm Neonate*. Springer; 2013. p. 115-34.
15. Koo WW, Gupta JM, Nayanar VV, Wilkinson M, Posen S. Skeletal changes in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1 de junio de 1982;57(6):447-52.
16. LI C, FU J. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Chin Pediatr Emerg Med*. 2021;50-4.
17. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front Pediatr*. 2019;7:143.
18. Visser F, Sprij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2012;101(6):562-8.
19. Backström MC, Kouri T, Kuusela A-L, Sievänen H, Koivisto A-M, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr*. 2000;89(7):867-73.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

20. Tong L, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants—systematic review. *Pediatr Radiol*. 2018;48(11):1537-49.
21. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud J-C, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2360-5.
22. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2366-78.
23. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85-91.
24. Abrams SA, Bhatia JJ, Corkins MR, De Ferranti SD, Golden NH, Silverstein J. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676-83.
25. Abrams SA, Motil KJ. Management of bone health in preterm infants. 2021;
26. Rochow N, Jochum F, Redlich A, Korinekova Z, Linnemann K, Weitmann K, et al. Fortification of breast milk in VLBW infants: metabolic acidosis is linked to the composition of fortifiers and alters weight gain and bone mineralization. *Clin Nutr*. 2011;30(1):99-105.
27. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F166-9.
28. Kreissl A, Zwiauer V, Repa A, Binder C, Haninger N, Jilma B, et al. Effect of fortifiers and additional protein on the osmolality of human milk: is it still safe for the premature infant? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):432-7.
29. Mihatsch W, Thome U, Saenz de Pipaon M. Update on Calcium and Phosphorus Requirements of Preterm Infants and Recommendations for Enteral Mineral Intake. *Nutrients*. 2021;13(5):1470.