



***"ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN RECIÉN NACIDOS  
PRETÉRMINO CON BAJO PESO ALIMENTADOS CON LECHE  
MATERNA EXCLUSIVA EN EL HOSPITAL ROBERTO GILBERT  
DURANTE EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2017 A OCTUBRE 2018."***

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO  
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:**

**CLAUDIA ALEXANDRA CUESTA MAZÓN**

**TUTOR:**

**JIMMY PAZMIÑO ARROBA**

**SAMBORONDÓN, FEBRERO 2019**



Samborondón, 15 de Febrero del 2019



Sr. Dr.

Pedro Barberán Torres

Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Samborondón

De mis consideraciones:

Por medio de la presente yo, **Dr. JIMMY PAZMIÑO ARROBA.**, comunico a usted que estoy realizando las tutorías del trabajo de titulación: "**ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN RECIÉN NACIDOS PRETERMINO CON BAJO PESO ALIMENTADOS CON LECHE MATERNA EXCLUSIVA EN EL HOSPITAL ROBERTO GILBERT DURANTE EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2017 A OCTUBRE 2018**" del alumna **Claudia Cuesta Mazón**, estudiante de sexto año de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas Enrique Ortega Moreira de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Manifiesto que el borrador final del trabajo de titulación ha concluido de acuerdo a lineamientos técnicos y científicos establecidos.

Atentamente,

Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.  
Dr. Jimmy R. Pazmino Arroba  
MEDICO PEDIATRA  
REG SAN 1983 LIBRO 6 FOLIO 1268 No.3577

---

JIMMY PAZMIÑO ARROBA

## Contenido

<b>CAPITULO I</b> .....	6
1.1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:.....	6
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	10
1.4. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS.....	12
1.5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACION .....	13
<b>CAPITULO II</b> .....	13
2. MARCO TEÓRICO:.....	13
2.1. INTRODUCCIÓN .....	13
2.2. DEFINICIÓN:.....	14
2.2.1. NACIMIENTOS PREMATUROS.....	14
2.2.2. ENFERMEDAD METÁBOLICA ÓSEA DEL PREMATURO.....	14
2.2.3. EDAD GESTACIONAL .....	15
2.2.4. PESO DEL RECIEN NACIDO .....	15
2.3. COMPOSICIÓN DE LA LECHE MATERNA .....	16
2.5. EPIDEMIOLOGIA .....	19
2.6. MINERALIZACIÓN ÓSEA DURANTE EL EMBARAZO.....	19
2.7. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD METÁBOLICA ÓSEA. 22	
2.8. BIOMARCADORES .....	23
2.9. COMPLICACIONES:.....	24
2.10. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN .....	25
2.11. ASPECTOS LEGALES.....	25
<b>CAPITULO III</b> .....	29
3.1. METODOLOGÍA .....	29
3.2. TIPO DE ESTUDIO.....	29
3.3. PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DEL ESTUDIO .....	29
3.4. UNIVERSO .....	30
3.5. PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	32
3.5. ASPECTOS ETICOS .....	33
<b>CAPITULO IV</b> .....	34
4.1. ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	34
4.3. DISCUSIÓN.....	42
<b>CAPITULO V</b> .....	50
5.1. CONCLUSIONES:.....	50

<b>CAPITULO V</b> .....	51
<b>6.1. RECOMENDACIONES:</b> .....	51
<b>ANEXOS</b> .....	52
<b>BIBLIOGRAFIAS</b> .....	54

## INDICE TABLAS:

<b>Tabla 1</b> Elementos no posee la leche materna (dosis de sustitución).....	17
<b>Tabla 2</b> Factores de riesgo asociados a Enfermedad metabólica ósea.....	22
<b>Tabla 3</b> Niveles de Fosfatasa Alcalina.....	24
<b>Tabla 4</b> Características de los recién nacido pretérmino con bajo peso en el Hospital Roberto Gilbert. Periodo noviembre 2017 a octubre 2018.....	34
<b>Tabla 5</b> Diagnóstico de Enfermedad metabólica ósea según sus biomarcadores. Hospital Roberto Gilbert durante el periodo Noviembre 2017 a Octubre 2018.....	35
<b>Tabla 6</b> Tipo nutrición de los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso del Hospital Roberto Gilbert. Periodo noviembre 2017 a octubre 2018.....	37
<b>Tabla 7</b> Asociación entre los biomarcadores de Enfermedad metabólica ósea con el tipo de alimentación del RNPT con peso muy bajo en el Hospital Roberto Gilbert. Periodo noviembre 2017 a octubre 2018.....	39
<b>Tabla 8.</b> Asociación entre enfermedad metabólica ósea en prematuros bajo peso y factores de riesgo. Hospital Roberto Gilbert. Periodo noviembre 2017 a octubre 2018. ..	41
<b>Tabla 11</b> Recolección de Datos.....	52
<b>Tabla 12</b> Recolección de datos Antropológicos del recién nacido.....	52
<b>Tabla 13</b> Recolección de datos de Nutrición de leche materna del recién nacido.....	52

## RESUMEN

**Contexto:** Enfermedad ósea metabólica del prematuro (EMOP) consiste en una mineralización ósea insuficiente de causa multifactorial que afecta principalmente al recién nacido pretérmino (RNPT) en las primeras semanas posnatales. Por otro lado, la leche materna exclusiva no cumple con las cantidades suficientes de calcio y fósforo que requiere el recién nacido pretérmino, por lo tanto hay una disminución en el almacenamiento de estos dos minerales. El estudio actual se realizó con el propósito de determinar la prevalencia de la enfermedad metabólica ósea en recién nacidos pretérmino con muy bajo peso en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde y determinar su asociación con el tipo de alimentación.

**Material y método:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal y analítico que incluyó a 111 recién nacidos pretérmino, menores a 1500 g y menor a 35 semanas de gestación ingresados en Unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el periodo de Noviembre 2017 a Octubre del 2018.

**Resultados:** 111 recién nacidos pretérmino < a 35 semanas, con peso muy bajo < 1500 g, se identificó las alteraciones de los parámetros bioquímicos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Se identificó el tipo de alimentación que mantenían, los alimentados con leche materna versus alimentación mixta (leche materna y fórmula del prematuro). Los resultados muestran todos los parámetros con p-valor de 0,000; lo que significa que existe asociación entre las variables y el desarrollo de la enfermedad. Los RNPT alimentados con leche materna exclusiva (n=60; 54,05%) y (n=51; 45,95 %) recibieron alimentación mixta, mientras de los 111 RNPT que presentaron EMOP (n= 50; 45,05%) y los que no (n= 61; 54,95%).

**Conclusiones:** Los recién nacidos pretérmino alimentados con leche materna exclusiva presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad

metabólica ósea a diferencia de los prematuros que recibieron alimentación mixta (leche materna y leche de fórmula del prematuro), la duración con nutrición parenteral mayor a 9 días es un riesgo de desarrollar la enfermedad. Además se evidencia que el uso de fortificadores en la leche materna es un factor protector contra el desarrollo de la enfermedad metabólica ósea.

**Palabras claves:** *enfermedad metabólica ósea del prematuro, lactancia materna exclusiva, Fosfatasa Alcalina, fortificador de lactancia materna.*

## **CAPITULO I**

### **1.1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:**

El calcio (Ca) y el fósforo (F) son los principales componentes del hueso, ambos minerales deben estar disponibles de manera simultánea, para que la mineralización ósea sea eficaz, la carencia de uno de ellos da lugar a complicaciones, especialmente al desarrollo de enfermedad ósea metabólica en el prematuro con peso muy bajo condicionando al RNPT tener una densidad ósea menor a la densidad ósea intrauterina adecuada para su edad gestacional (EG).

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) debe de considerarse en todo recién nacido pretérmino (RNPT) con peso muy bajo < 1.500 g a partir de la cuarta semana de vida, infrecuente en RNPT > 1.500 g <sup>1</sup>. Por medio de evidencias epidemiológicas, así lo describe *Viswanathan S*, en su estudio donde incluye a 230 recién nacidos pretérmino, 71 prematuros desarrollaron alteraciones radiológicas con presencia de EMOP, los RNPT tenían un promedio de 25 EG y con peso de 881 g, concluyendo que la edad gestacional extremadamente baja y un peso muy bajo son factores de riesgo importantes para el desarrollo de la enfermedad. <sup>2</sup>.

Hace 2 décadas *Steven A. Abrams, MD and the COMMITTEE ON NUTRITION.*, estimaron que un 30% de los RNPT < 1.500 g y el 50% con peso de 600-1.000 g sin haber recibido tratamiento preventivo presentaron la enfermedad, con incidencia mayor en casos de displasia broncopulmonar (DBP) y nutrición parenteral (NPT) prolongada. <sup>1 3</sup>

Del mismo modo Chen et al., recientemente estudió a 238 recién nacidos menores de 34 semanas de gestación, 16 recién nacidos prematuros fueron diagnosticados con EMOP, tuvieron una edad gestacional y un peso al nacer significativamente más bajos que el grupo de control que no presentaron la enfermedad. <sup>4</sup>

El diagnóstico clínico temprano es muy difícil detectar, y las manifestaciones clínicas a menudo se retrasan, y solo son evidentes cuando la enfermedad es avanzada, comprobando la desmineralización por medio de la radiografía.

Ese es el motivo, de la importancia de monitorización seriada del metabolismo (F) (Ca) y como el aporte adecuado de los mismos en todo prematuro extremo y con peso extremadamente bajo. Debe realizarse control rutinario de F sérico y actividad FA a las 4-6 semanas de vida en los pacientes de riesgo, así como a todo RNPT independiente del peso con NPT > 4 semanas. <sup>5</sup>

En el cohorte realizado por A.A. Abdallah., sobre 120 recién nacidos de 34 semanas gestación y peso <1500, donde 16 prematuros evidenciaron osteopenia en la radiografía, cuyo peso era <1000 g de peso al nacer, Dicho autor concluye que los niveles de FA elevados, se pueden considerar como un biomarcador confiable para predecir el estado de la mineralización ósea. <sup>6</sup>

En el estudio retrospectivo comparativo realizado por Montaner Ramón A., con prematuros menores a 32 semanas y menor de 1.500 g nacidos entre Enero de 2012 y Diciembre de 2014, donde se reclutaron 139 pacientes, demostrando que solo los RNPT con EMOP severa presentaron niveles más altos de fosfatasa alcalina (FA, IU / L), en su resultado final señala que el punto de corte de FA es de 796.5 IU/L, y vuelve a reafirmar que la FA es el biomarcador más acertado de la enfermedad.<sup>7</sup>

La prevención de EMOP consiste en brindar los aportes de calcio y de fósforo y de vitamina D adecuados para cada prematuro de acuerdo a la edad gestacional corregida por medio de la alimentación con leche materna fortificada.

La absorción intestinal de calcio y fósforo está mediada por la vitamina D, principalmente cuando la ingesta de calcio es baja, como ocurre cuando el recién nacido se alimenta con leche materna no fortificada <sup>8 9</sup> Sin embargo la leche materna de forma exclusiva en el RNPT, provoca una alta posibilidad de desarrollar la enfermedad, ya que llega a ser insuficiente en algunas vitaminas, en particular, tiene concentración muy baja de vitamina D, la cual esencial para la absorción de estos minerales Ca y F. <sup>10</sup>.

En algunos estudios, que indican que la suplementación con vitamina no disminuye la incidencia de EMOP ni mejora el balance del mismo, ya que la mineralización ósea del recién nacido prematuro se relaciona con los correctos aportes de calcio y de fósforo.

Las Guías Prácticas clínicas de 2015 del Ministerio de Salud Pública del prematuro, indican que los fortificadores ayudan a mantener el aporte de proteínas, calcio y fósforo, debido a que la leche materna disminuye en concentración entre la segunda y tercera semana después del nacimiento; Las guías recomienda fortificar la leche materna en los RN prematuros menores de 32 semanas y con peso a menor 1.500 g <sup>11</sup>

La leche materna es vital en la vida de los prematuros, a pesar de ello, es baja en los minerales; calcio, fosforo, Por este motivo, que la guías implementas varias estrategias que indican fortalecer la leche materna para los prematuros con un peso al nacer <1800 a 2000 g para garantizar una ingesta adecuada de minerales durante la hospitalización y después del alta hospitalaria. <sup>3</sup> de forma similar lo manifiesta *Mangili y Garzoli* en su artículo donde concluye que la leche materna es la primera opción para alimentación del recién nacido, pero en el caso de los

prematuros y recién nacidos con peso muy bajo, mientras el uso de fortificadores están indicados para superar las deficiencias de proteínas y minerales de a misma. <sup>12</sup>

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el Ecuador según las guía de práctica clínica del 2015 del recién nacido pretérmino , señalan que desde la década de los 90 en el Ecuador la mortalidad infantil se ha ido reduciendo de manera progresiva, sin embargo, los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento (menor a 1500 gramos al nacer) representan el 1% del total de nacimientos y contribuyen con un 40% de mortalidad infantil.<sup>13</sup> Afortunadamente los avances en la atención perinatal y neonatal ha mejorado lo que significa que la supervivencia de nacimientos prematuros se encuentra en aumento en comparación con el siglo pasado<sup>14</sup>.

La incidencia y gravedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer apareciendo en un 30% de los menores de 1.500 g y en el 50% de los menores de 1.000 g. <sup>15</sup>.Se reconoce que el 80% del transporte activo de Ca y F de la madre al feto ocurre durante el tercer trimestre del embarazo, lo que es evidente que todo recién nacido con edad gestacional por debajo de 35 semana aquel transporte estará alterado, como resultado, pierden una fuente rica de Ca y F provocando una reducción en su mineralización ósea. <sup>16</sup>

Entre los factores de riesgo más asociados con el desarrollo de la enfermedad metabólica ósea, son la nutrición parenteral (NPT) prolongada, el retraso en la nutrición enteral, leche materna no fortificada, el uso prolongado de diuréticos (furosemida, metilxantinas) favorecen la calciuria, así como con la coexistencia de diferentes

factores prenatales (lesión crónica placentaria,) resección gastrointestinal extensa <sup>17</sup>.

En particular, la enfermedad metabólica ósea del prematuro se llega a desarrollar en el momento que los recién nacidos pretérmino con bajo peso no han recibido tratamiento preventivo mediante el aporte adecuado de Ca y F <sup>18</sup>. No obstante durante la estadía en el hospital, tanto la alimentación con leche materna exclusiva o con leche materna fortificada e incluso el suministro de fórmulas pre término a menudo genera una tasa de crecimiento menor y una composición corporal diferente a la de su vida fetal, generando una masa corporal magra baja y un contenido mineral óseo inferior lo que suele asociarse con osteopenia y un riesgo de fracturas. <sup>19 20</sup>

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

Según la OMS 2018, se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros (antes de que se cumplan las 37 semanas de gestación). Esa cifra está aumentando y la tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% y el 18% de los recién nacidos.(Organización Mundial de la Salud, 2018)<sup>11</sup>.

Las complicaciones de la prematuridad son las principales causas para que la mortalidad y morbilidad sea mayor en los recién nacidos pretérmino que en los recién nacidos a término o sanos. El riesgo aumenta o es más severo cuando la edad gestacional es menor, debido a su inmunidad disminuida, volviéndolos más propensos al desarrollo de infecciones intrahospitalarias, por lo tanto, los recién nacidos prematuros extremos nacidos menor o igual a 28 semanas de gestación, tienen una mortalidad mayor del 50% <sup>11 22</sup>.

La mineralización ósea, generalmente mejora en los primeros meses de vida cuando reciben alimentación adecuada y suficiente. La alimentación enteral precoz suplementada con 123–185 mg/100 kcal de calcio y 80–110 mg/ 100 kcal de fosforo<sup>23</sup> y 150-1000 IU de vitamina D <sup>16</sup> mediante la leche materna o el remplazo por leche de formula del prematuro si no se dispone de fortificante. <sup>1</sup>.

Por otro lado, los requerimientos nutricionales del RNPT con EMO, pueden ser diferentes en cada neonato, de manera que el objetivo principal tanto de la nutrición parenteral como la nutrición enteral, consiste ambos en alcanzar los 3,8 g de proteínas/kg y 120 cal/kg primera semana de vida <sup>24</sup>. Sin embargo, este reto algunas veces no llega a cumplirse, especialmente en los recién nacidos pretérmino que no toleran la alimentación enteral o por complicaciones del prematuro requieren nutrición parenteral prolongada.

La alimentación con leche materna independientemente de la edad gestacional y del peso, es y seguirá siendo el mejor alimento para el recién nacido, junto con una estimulación enteral mínima, conocida también como nutrición enteral mínima o trófica (NEM) la cual favorece la integridad funcional y estructural del aparato gastrointestinal, el desarrollo de la mucosa intestinal, actividad de la lactasa, la absorción de alimentos, maduración motora y la mineralización ósea <sup>11</sup>.

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) del 2018, el comité de nutrición indica que la leche materna sin fortificar en el prematuro extremo, de su propia madre o de banco de leche, puede ser suficiente en las dos primeras semanas de vida, pero posteriormente es nutricionalmente insuficiente por déficit de proteínas, así como de calcio, fósforo y sodio, por lo que debe ser fortificada.<sup>25</sup>

De igual forma en el Ecuador por medio de las Guías del Ministerio de Salud Pública (MSP) reiteran que el prematuro que recibe alimentación

enteral, se debe de suplementar con nutrientes necesarios para su correcto desarrollo, similares al aporte intrauterino; con calcio 100 a 220mg/kg/día, fosforo de 60-140 mg/kg/día <sup>11</sup>. No obstante, las mismas guías clínicas sugieren en caso de alta de unidad de cuidados intensivos neonatales, el RNPT egresado con lactancia materna exclusiva, se debe de medir los valores de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina de forma periódicamente para determinar el estado de mineralización ósea. <sup>6</sup>

Por tal explicación, es que es necesario la fortificación de la leche materna al recién nacido pretérmino extremo con paso muy bajo. <sup>26</sup>, por el contrario al ser alimentados con leche materna no suplementada de forma exclusiva, crecerán más lentamente con déficit en la mineralización ósea <sup>27</sup>

#### **1.4. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS**

Determinar la prevalencia de enfermedad metabólica ósea en los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso alimentados con leche materna exclusiva.

- Identificar la presencia de enfermedad metabólica ósea mediante las alteraciones en los parámetros bioquímicos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en la muestra estudiada.
- Determinar el tipo de alimentación que recibieron los recién nacidos pretérmino con peso muy bajo y su asociación con enfermedad metabólica ósea.
- Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad metabólica ósea en la muestra estudiada.

## **1.5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACION**

La alimentación exclusiva con leche materna en los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso predispone al desarrollo de enfermedad metabólica ósea.

## **CAPITULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO:**

#### **2.1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) afecta al recién nacido pretérmino (RNPT) con peso bajo < 1500g, se caracteriza por una mineralización ósea insuficiente en las primeras semanas postnatales y por alteraciones bioquímicas del metabolismo fósforo (F) y calcio (Ca), que puede ser causada por el déficit de nutrientes (Ca y F), inmovilización, la nutrición parenteral prolongada y el empleo de medicaciones antagónicas del calcio.

La alimentación con leche materna (LM) exclusiva en el recién nacido pretérmino extremo posee un aporte insuficiente de calcio y fósforo, por lo que se recomienda utilizar fortificadores en la leche materna. Se recomienda mantener el aporte de calcio y fósforo hasta las 40 semanas corregidas o ganancia de peso de aproximadamente de 2.500 gramos durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

## **2.2. DEFINICIÓN:**

### **2.2.1. NACIMIENTOS PREMATUROS**

Debido a los avances continuos en la unidad de cuidados intensivos de los recién nacidos pretérmino han llevado a una disminución progresiva de la mortalidad. La tasa de supervivencia depende de la edad gestacional del recién nacido, de hecho, las tasas de supervivencia para muy bajo peso al nacer (MBPN) son las siguientes; para las que pesan 501 - 750 g es del 56% y para las que están por encima de 750 g es del 88% <sup>28</sup>

### **2.2.2. ENFERMEDAD METÁBOLICA ÓSEA DEL PREMATURO**

Enfermedad metabólica ósea del prematuro se manifiesta por la desmineralización ósea de RNPT generalmente como resultado de una baja ingesta de calcio y fósforo, a partir de la 6 a 12 semanas de vida. Al poseer un peso muy bajo al nacimiento se vuelve más frecuente el riesgo de desarrollarla. Ocurre hasta en un 30% de los menores de 1500 g y un 50% de los menores de 1000 g que no recibieron tratamiento adecuado y preventivo.

### **2.2.3. EDAD GESTACIONAL**

La edad gestacional se define como el tiempo transcurrido desde el nacimiento y empieza desde el primer día de la última menstruación de la madre, se define en semanas. La (OMS, 2018) clasifica al recién nacido prematuro de acuerdo a la edad gestacional en:

**Recién Nacido Prematuro:** nacido antes de completar las 37 semanas de edad gestacional o antes de los 259 días desde el primer día de la última menstruación de la madre.

**Recién Nacido Prematuro Moderado:** nacido entre las 32 semanas y antes de las 37 semanas de gestación. En este grupo se distingue como Recién Nacido Prematuro Tardío al nacido desde las 34 semanas y antes de las 37 semanas de gestación.

**Recién Nacido Muy Prematuro:** nacido entre las 28 semanas y antes de las 32 semanas de gestación.

**Recién Nacido Prematuro Extremo:** nacido antes de las 28 semanas de gestación. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

### **2.2.4. PESO DEL RECIEN NACIDO**

El peso como otro parámetro de referencia, en el cual se clasificar al neonato en:

- “bajo peso al nacimiento” < **2.500 gr.**
- “muy bajo peso al nacimiento” < **1500 gr.**
- “extremado bajo peso” < **1000 gr.**

### **2.3. COMPOSICIÓN DE LA LECHE MATERNA**

La composición de la leche materna tiene función protectora e inmunomoduladora lo que permite el correcto desarrollo nutricional del recién nacido, su composición y cantidad llega a cambiar durante las semanas postnatales, sin embargo se adapta a las diferentes necesidades del recién nacido durante sus primeros seis meses que es administrada de forma exclusiva.

El recién nacido alimentado con leche materna exclusiva posee menor incidencia de complicaciones como; (enterocolitis necrotizante), infecciones (otitis media, diarrea aguda, infecciones del tracto respiratorio), alergias y enfermedades autoinmunes (dermatitis atópica, diabetes mellitus) y síndrome de muerte súbita del lactante, así como un mejor neurodesarrollo.<sup>29</sup>

A pesar de los beneficios mundialmente conocidos de la alimentación con leche materna, en el caso del recién nacido muy prematuro de peso muy bajo con riesgo de presentar enfermedad metabólica ósea es alimentado con leche materna sin fortificar, llega a presentar varias consecuencias del crecimiento óseo normal. La alimentación con leche materna puede ser suficiente en las dos primeras semanas de vida, sin embargo, posterior a este tiempo, es nutricionalmente insuficiente en proteínas, así como en minerales esenciales para el desarrollo del hueso. por lo que debe ser suplementada<sup>30</sup>. De igual manera la concentración de vitamina D es baja e insuficiente para los requerimientos de los RNPT menor de 1000 g esencial para su desarrollo.<sup>31</sup>

El calostro es secretado en los primeros 2- 4 días posparto hasta el día 6to en algunas mujeres, la cantidad varía entre 1 a 2 ml en cada toma al día, es una combinación rica en glóbulos blancos, anticuerpos IgA, con un mayor porcentaje de proteínas y carbohidratos así como minerales y vitaminas liposolubles. Contiene un factor de crecimiento epidérmico que

ayuda a preparar la mucosa intestinal para recibir los nutrientes en la leche.

Desde el día 7 al 15 la leche es conocida como leche de transición donde la leche tiene consistencia más aguada y con la reducción de inmunoglobulinas y contenido proteico, es aquí donde hay un aumento del contenido de grasa y glucosa.

Posterior a este periodo, entre la tercera a cuarta semana de vida del recién nacido, la leche materna pasará a llamarse leche materna madura, la cual oscila entre 700 y 900 ml hasta los 6 meses, posterior a este periodo disminuye a 500 ml al día.

La leche materna sola no puede satisfacer las altas necesidades nutricionales de los RNPT con peso extremadamente bajo. Su composición varía con el tiempo, en particular las madres de hijos prematuros, su contenido de proteínas en cambio es mayor en las primeras semanas de lactancia y luego disminuye gradualmente lo que a largo plazo agrava su deficiencia y pone riesgo al prematuro. En la siguiente tabla se describe los nutrientes que no posee la leche materna

<b>Tabla 1</b> Elementos no posee la leche materna (dosis de sustitución)
Flúor→ suministrar 10ug/día durante el primer semestre de vida.
Vitamina D→ suministrar 400UI/día a partir de los 15 días ya sea en fórmula como en la leche Materna.
Hierro (Fe)→ Bajo, pero es de alta biodisponibilidad

Vitamina K → bajo → profilaxis (dosis) El contenido de vitamina K en la leche humana suele ser bajo y favorece a la enfermedad hemorrágica del RN.

#### **2.4. Fortificadores en la Leche Materna**

Los fortificadores son utilizados para superar las deficiencias de proteínas y minerales de la leche materna.<sup>12</sup> en los recién nacidos muy prematuros con peso extremadamente bajo.

Los fortificantes comerciales de la leche materna se usan con frecuencia en las unidades de cuidados neonatales en varios países del primer mundo, sin embargo nuestro país, no cuenta con esa suerte. La fortificación se puede lograr a través de tres métodos diferentes: fortificación estándar, ajustable y dirigida.

**Fortificación estándar:** la fortificación de la leche materna se logra mediante la adición de una cantidad fija de fortificante durante un período determinado, considerando que el contenido de proteína de leche materna de 1.5 g / dL. Esta es la técnica más común utilizada para la fortificación de la leche materna, No obstante, esta estrategia no modifica fisiológicamente la composición de la leche materna, Por lo tanto, la ingesta nutricional proporcionada al RNPT puede ser insuficiente o excesiva en comparación con el objetivo deseado.

**Fortificación ajustable:** en este segundo método, el valor de BUN (nitrógeno ureico en sangre), un marcador del nivel de nutrición proteica, se utiliza para modular la dosis del fortificador. Sin embargo, esta técnica tiende a subestimar la ingesta real de proteínas.

**Fortificación dirigida:** la fortificación dirigida es posible gracias a los analizadores de leche humana (HMA) que analizan la composición de la leche materna mediante espectroscopia. Los fortificantes se

agregan en base a la composición de macronutrientes reales. La leche se analiza dos veces por semana. Este método es sin duda el más innovador y actualmente se considera el Gold Estándar en países desarrollados.

## **2.5. EPIDEMIOLOGIA**

La prevalencia de EMOP varía según la edad gestacional, el peso al nacer y el tipo de alimentación.

Aparece en el 30% en los menores de 1,500 g y en y es especialmente frecuente en los menores de 28 semanas de gestación.<sup>22</sup> se debe sospechar en todo prematuro menor de 1,500 gramos a partir de la cuarta semana de vida<sup>32</sup>, y de muy bajo peso al nacer (ELBW, <1000 g)<sup>10</sup>

La EMOP ocurre en hasta 23% de RNPT que pesan <1500 g al nacer y en 55% de aquellos que pesan <1000 g que no han recibido leche materna fortificada o fórmula con alto contenido de Ca y P.<sup>3334</sup>

La prevalencia de la enfermedad es del 40% en los RNPT que son alimentados con leche materna, en comparación con el 16% que son alimentados con una fórmula para prematuros y suplementada con calcio y fósforo<sup>35 36</sup>. Los RNPT con evolución médica complicada y la nutrición enteral tardía también se convierten en factores de riesgo del desarrollo de la enfermedad.

## **2.6. MINERALIZACIÓN ÓSEA DURANTE EL EMBARAZO**

En el embarazo, la absorción de calcio materno aumenta significativamente durante el segundo y tercer trimestre, justamente durante este periodo, la transferencia de calcio de la madre al feto es mayor. Como resultado, los recién nacidos pretérmino pierden una fuente rica de calcio y fósforo, por lo tanto, se produce una alteración en el correcto desarrollo mineral del recién nacido.

Por lo tanto, los valores de calcio sérico se relacionan indirecta con la edad gestacional, por lo que los recién nacidos muy prematuros llegar a tener una gran probabilidad de padecer hipocalcemia.<sup>37</sup> y por consiguiente el riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea aumenta en este grupo de pacientes.

Durante el embarazo la madre provee entre 25 a 30 g de calcio para el desarrollo del esqueleto fetal<sup>38</sup> llegando a alcanzar su máximo de 350 mg del depósito de calcio por día durante el tercer trimestre, así mismo el aporte de fósforo varía entre 10 a 15 g con tasa de acreción de 50-65mg por día. Ambos son regulados por mecanismos homeostáticos, que van entre la ingesta de alimentos, la absorción intestinal, el metabolismo óseo y la excreción urinaria de la madre. No obstante, la transferencia de calcio y fósforo materno fetal ocurre independiente del estado nutricional de la madre.

### ***2.6.1. Metabolismo Fósforo Calcio en el Embarazo***

La hormona paratiroidea (PTH) materna, el intestino materno y la unidad feto placentaria, junto con péptidos hormonales relacionadas con la hormona ya mencionada; que son PTHrP (péptido relacionado a la hormona paratiroidea), Vitamina D, Calcitonina, Receptor extra celular del calcio, son los encargados en regular la homeóstasis del ion calcio plasmático y el fósforo<sup>37</sup>

La PTH regula el metabolismo mineral y la homeostasis esquelética a través de su acción sobre las células diana en los huesos y los riñones, su función varía entre la reabsorción de calcio y la excreción de fósforo en el riñón y la reabsorción ósea de calcio a nivel intestinal.

La PTH también puede activar la síntesis de calcitriol a través de la estimulación de las actividades de la 25 (OH) D3-1-alfa-hidroxilasa renal. En su forma activa, 1, 25 (OH) 2 vitamina D, estimula la reabsorción renal de calcio y fósforo, sin embargo la síntesis de calcitriol se inhibe por los

niveles séricos elevados de calcio y fósforo, por medio de una retroalimentación positiva.

Las acciones combinadas de PTH y calcitriol mantienen la concentración adecuada de calcio en los fluidos extracelulares. Los riñones contribuyen a mantener la homeostasis del calcio; El calcio urinario es un tercio derivado de la dieta y el resto del hueso.

La principal función de la PTH es provocar el aumento de nivel sérico de calcio, manteniendo constante o disminuyendo el nivel de fósforo. Un aumento en 1,25-dihidroxitamina D, derivado principalmente de la placenta, estimula la mayor absorción intestinal de calcio y fósforo de la madre al feto. Por el contrario las bajas concentraciones de esta vitamina durante el embarazo se asocian con mayor riesgo de: abortos repetidos, preclamsia, diabetes gestacional, infecciones maternas, prematuridad, incremento de la tasa de cesáreas, fetos pequeños para la edad gestacional <sup>39</sup>.

Los niveles de PTH generalmente no aumentan lo suficiente durante el embarazo, sin embargo los niveles de la pro hormona (PTHrP) si aumentan en la circulación materna. La PTHrP es reconocido por los receptores de la PTH y por lo tanto tiene efectos similares a la PTH. Esta pro hormona es producida por los tejidos mamarios y fetales, cuya función principal es mantenimiento de la homeostasis del calcio fetal, esta hormona regula la transferencia activa de calcio en la placenta por medio de la absorción intestinal de calcio de la madre, este transporte placentario de calcio al feto que ayuda a la mineralización de trabecular y hueso cortical en el feto.

### **2.6.2. MINERALIZACIÓN OSEA POSTNATAL**

Independientemente de la edad gestacional hay una caída inmediata en el calcio al nacer pero va disminuyendo a las 24-30 h post parto, El cuerpo de la mujer embarazada proporciona de 25 a 30 g de calcio para apoyar el desarrollo del esqueleto fetal, El alto contenido de calcitonina y estrógeno promueve este estado hipercalcémico.<sup>40 41</sup> .

El calcio corporal total alcanza de 5 gramos al final del segundo trimestre a 30-35 gramos en un recién nacido término. Mientras la tasa máxima alcanza 120-160 mg / kg / d, 60-75 mg / kg / d para el F y 2.5-3.4 mg / kg / d para magnesio, comprende 60% de magnesio corporal al nacer <sup>42</sup>

El calcio total en sangre a las 24-48 horas de vida el cordón umbilical 12mg/dl valores, sin embargo, estos disminuyen a la primera semana de vida con valores de 7,5 a 8,5 mmg/dl. Entonces un recién nacido a término posee 20-30 gramos de Ca y 16 gramos de F se encuentran depositados en el hueso.

### **2.7. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA.**

Los factores que favorecen el desarrollo de EMOP en RNPT se los puede observar en la siguiente, tabla. Entre los más frecuente, se encuentran, la ingesta inadecuada de nutrientes (calcio, fósforo y vitamina D), un período prolongado de nutrición parenteral total, retraso en la nutrición enteral, inmovilización y la ingesta de algunos medicamentos entre otros.

<b>Tabla 2</b> Factores de riesgo asociados a Enfermedad metabólica ósea
--

Parámetros de nacimiento	Grado de prematuridad <28 S Bajo peso al nacer <1500 g
Postnatal	Exposición a medicamentos alteren los niveles de minerales Leche Materna no suplementada Inmovilización Nutrición parenteral a largo plazo TPN prolongada > 4 semanas Dietas con bajo contenido de minerales Ca y P Inactividad de períodos prolongados de soporte respiratorio Comorbilidades, por ejemplo, enfermedad hepática y renal, ECN, sepsis grave Deficiencia de Vitamina D

*Modification de Outcomes of standardized approach to metabolic bone disease of prematurity 2018 Journal of Pediatrics and Child Health* <sup>43</sup>

## **2.8. BIOMARCADORES**

La detección neonatal de EMOP en recién nacidos prematuros sigue siendo controvertida, el examen físico en general solo muestra alteraciones cuando la enfermedad es avanzada.

Por consiguiente el diagnóstico es fundamentalmente bioquímico de calcio (C), Fósforo (F) y Fosfatasa Alcalina (FA), por lo que es necesario realizar determinaciones seriadas a los prematuros con factores de riesgo asociados.

### **2.8.1. FOSFATASA ALCALINA**

La FA es la suma de las isoformas ósea, hepática e intestinal, contribuye alrededor del 90% y representa un marcador de mineralización ósea.<sup>44</sup> Mientras que la FA aumenta fisiológicamente durante las primeras semanas y las mesetas alrededor de 5-6 semanas, los niveles elevados

de FA han sido reportados con desmineralización severa, ver la tabla siguiente.

<b>Tabla 3 Niveles de Fosfatasa Alcalina</b>
FA: 500 - 750 UI: relacionadas con osteopenia leve.
FA: 750 - 1000 UI: correlacionadas con severa osteopenia.
FA >1000 UI : Preceden a signos radiológicos de raquitismo en 2 o 4 semanas y se asocian a talla baja a los 9 y 18 meses de edad

### **2.8.2. CALCIO**

Calcio sérico de calcio no es una prueba útil, debido a que un recién nacido pueden mantener un nivel normal de calcio a expensas de una pérdida de calcio del hueso, puede aumentar el nivel de calcio con hipofosfatemia y el agotamiento de fósforo. <sup>45</sup>

### **2.8.3. FÓSFORO**

La hipofosfatemia se manifiesta como el marcador más temprano del metabolismo mineral alterado, tan pronto como 7-14 días después del nacimiento. <sup>20</sup> La deficiencia de fosforo suprime la PTH, evitando así el desgaste urinario de fósforo, pero activa la síntesis de 1,25 (OH) 2D para aumentar la reabsorción intestinal de calcio y fósforo. Por lo tanto, la deficiencia de fósforo interrumpe el equilibrio de calcio, lo que puede conducir a hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis.

## **2.9. COMPLICACIONES:**

Complicaciones de EMOP incluyen mayor riesgo de fracturas de huesos largos y costillas se documentó estar entre 10 y 32%, el deterioro de la función respiratoria y miopía de la prematuridad. Por lo tanto, si se fracasa en la prevención, favorecería a presencia de raquitismo, retraso en el crecimiento, la alteración del metabolismo fósforo – calcio (desmineralización grave) y osteopenia.

## **2.10. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN**

La estrategia principal de prevención y tratamiento de la EMOP no solo consiste en para mantener los niveles séricos normales sino también asemejar a las tasas de acumulación de calcio y fósforo *en el útero*.

Una intervención inmediata con los requerimientos nutricionales adecuados, brindan la oportunidad de reducir tanto la prevalencia, como aportar con las cantidades adecuadas de los minerales como son el calcio, fósforo y Vitamina D, ofreciendo beneficios a todos los recién nacidos pretérmino <1500g necesitan para su desarrollo óptimo.

Existen varias guías donde indican la correcta forma sobre alimentar a los recién nacidos pretérmino, entre estas las guías más actualizadas son las

E incluso recién nacidos con peso al nacer menor a 2 kg, con leche fórmula, es decir con fórmulas especiales para prematuros o la alimentación con leche materna fortificada con los suplementos necesarios que satisfacen con aportes calorías, calcio y fósforo de acuerdo a su necesidad.

## **2.11. ASPECTOS LEGALES**

El artículo 32 de la Constitución de la República elaborada por la Asamblea del 20 de octubre de 2008 señala <sup>46</sup>: “La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

“El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de

equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”<sup>46</sup>

De acuerdo a la Código Orgánico de la Salud, señala

Artículo 3<sup>47</sup>: “La Salud es el estado de completo bienestar, mental, físico y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. La salud implica que todas las necesidades fundamentales de las personas estén cubiertas como son sus necesidades sanitarias, nutricionales, sociales y culturales. La salud debe ser entendida en una doble dimensión: como producto de los determinantes biológicos, económicos, sociales, políticos, culturales y ambientales; y, a la vez, como productor de condiciones que permiten el desarrollo integral a nivel individual y colectivo.

Art. 358 <sup>46</sup>.- El sistema nacional de salud tendrá por finalidad el desarrollo, protección y recuperación de las capacidades y potencialidades para una vida saludable e integral, tanto individual como colectiva, y reconocerá la diversidad social y cultural. El sistema se guiará por los principios generales del sistema nacional de inclusión y equidad social, y por los de bioética, suficiencia e interculturalidad, con enfoque de género y generacional.

Art. 359<sup>46</sup>.- El sistema nacional de salud comprenderá las instituciones, programas, políticas, recursos, acciones y actores en salud; abarcará todas las dimensiones del derecho a la salud; garantizará la promoción, prevención, recuperación y rehabilitación en todos los niveles; y propiciará la participación ciudadana y el control social.

Art. 360.<sup>46</sup>- El sistema garantizará, a través de las instituciones que lo conforman, la promoción de la salud, prevención y atención integral, familiar y comunitaria, con base en la atención primaria de salud; articulará los diferentes niveles de atención; y promoverá la complementariedad con las medicinas ancestrales y alternativas. La red

pública integral de salud será parte del sistema nacional de salud y estará conformada por el conjunto articulado de establecimientos estatales, de la seguridad social y con otros proveedores que pertenecen al Estado, con vínculos jurídicos, operativos y de complementariedad.

Art. 361<sup>46</sup>.-El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.

Art. 363<sup>46</sup>.- El Estado será responsable de: 1. Formular políticas públicas que garanticen la promoción, prevención, curación, rehabilitación y atención integral en salud y fomentar prácticas saludables en los ámbitos familiar, laboral y comunitario. 2. Universalizar la atención en salud, mejorar permanentemente la calidad y ampliar la cobertura. 3. Fortalecer los servicios estatales de salud, incorporar el talento humano y proporcionar la infraestructura física y el equipamiento a las instituciones públicas de salud. 4. Garantizar las prácticas de salud ancestral y alternativa mediante el reconocimiento, respeto y promoción del uso de sus conocimientos, medicinas e instrumentos. 5. Brindar cuidado especializado a los grupos de atención prioritaria establecidos en la Constitución. 6. Asegurar acciones y servicios de salud sexual y de salud reproductiva, y garantizar la salud integral y la vida de las mujeres, en especial durante el embarazo, parto y postparto. 7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales. 8. Promover el desarrollo integral del personal de salud.

Art. 366.<sup>46</sup>- El financiamiento público en salud será oportuno, regular y suficiente, y deberá provenir de fuentes permanentes del Presupuesto General del Estado. Los recursos públicos serán distribuidos con base en criterios de población y en las necesidades de salud.

El Estado financiará a las instituciones estatales de salud y podrá apoyar financieramente a las autónomas y privadas siempre que no tengan fines de lucro, que garanticen gratuidad en las prestaciones, cumplan las políticas públicas y aseguren calidad, seguridad y respeto a los derechos. Estas instituciones estarán sujetas a control y regulación del Estado.

## **CAPITULO III**

### **3.1. METODOLOGÍA**

### **3.2. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal y analítico que incluyó a 111 recién nacidos pretérmino de menos de 35 semanas de gestación con un peso muy bajo menor 1500 g, ingresados en Unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el periodo el mes de noviembre 2017 a octubre del 2018.

### **3.3. PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DEL ESTUDIO**

Para garantizar la confidencialidad y privacidad, de quién y donde se recolectarán datos, se manejará la identificación del paciente con número de historia clínica. Los datos se recolectan del registro de la base de datos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde, los datos de la muestra seleccionada se ingresará en el programa SPSS de la computadora personal del investigador (marca Toshiba, teniendo autorización a los datos).

Se procederá a la selección de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, una vez seleccionados los RNPT con peso <1500 g, se revisara la alteraciones bioquímicas de los parámetros referencia serian hipofosfatenia (<3.5 mg/dl), hipocalcemia (<8.5 mg/dL), una elevación de fosfatasa alcalina (> 500 U/dl ), los cuales son los biomarcadores principales del desarrollo de la enfermedad, los parámetros antropométricos utilizados para identificar el crecimiento del neonato fueron por medio de la curva de crecimiento de Fentón, el peso al nacimiento, la ganancia del peso, talla, perímetro cefálico semanal. Por último, se identificó el tipo de nutrición que era alimentado durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

### **3.4. UNIVERSO**

La población seleccionada fue de 709 recién nacidos vivos con diagnóstico según el Cie10 P073 (Recién nacido pretérmino) ingresados en Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Roberto Gilbert Elizalde entre el periodo del mes de Noviembre 2017 a Octubre del 2018.

### **3.5. MUESTRA**

La muestra seleccionada fue de 111 recién nacidos pretérmino menor a 35 semanas y con peso <1500 g ingresados en el área de Unidad Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el mes de Noviembre del 2017 a Octubre del 2018.

#### **Criterios de Inclusión:**

- Recién nacidos muy prematuros < 35 semanas de gestación, con peso muy bajo < 1500 g
- Recién nacidos pretérmino con hallazgo de alteraciones analíticas como hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercalciuria, creatinina en orina detectadas en el control realizado por otra causa.
- Recién nacidos pretérmino con 30 o más días ingreso.

#### **Criterios de exclusión**

- Paciente con inestabilidad hemodinámica con patologías graves asociadas
- Pacientes mayores de 1500 gramos.
- Pacientes que fallecen.
- Pacientes que no se realizó extracción analítica por situación de gravedad
- Prematuros mayor 37 semanas

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Diagnóstico de ingreso	Tipo de patología que afecta en ese momento al paciente	Cualitativa nominal	Tipo de diagnóstico	RNPT LEVE RNTP MODERADO RNTP EXTREMO
Complicaciones	Patología crónica establecida	Cualitativa nominal dicotómica	Productores de daño cardiovascular y respiratorio	SI NO
Sexo	Condición fenotípica	Cualitativa nominal dicotómica	Tipo de sexo	Masculino Femenino
Edad gestacional (Ballard)	Edad gestacional valorado por test de maduración	Cualitativa ordinal	Semanas gestacionales	Semana 32 o < Semanas 33 semanas 34 semanas 35 semanas 36
Peso al nacimiento, gramos	Peso con que se nace	Cualitativa ordinal	percentil	Percentil 3 Percentil 10 Percentil 50 Percentil 90
Calcio sérico	Valor Calcio total Calcio iónico	Cuantitativa Ordinal	Rango de valores normales	< 8,5mg
Fósforo sérico mg/Dl	Valor de fósforo sérico	Cuantitativa Ordinal	Rango de valores normales	>3.5 mg

Fosfatasa alcalina uL/L	Valor de fosfatasa alcalina	Cuantitativa Ordinal	Rango de valores normales	> 500 U/ L
Días de nutrición parenteral total	Días de alimentación parenteral	Cualitativa discreta	Rango de valores normales	7 días 7-15 días >15 días
Tipo de alimentación del RN	Alimento del RN	Cualitativa nominal	Alimentación con leche materna o fórmula	Nutrición Parenteral.  LM transición RNPT (6-10 días)  LM madura RNPT (30 días)  LMF a Fórmula elemental Fórmula de prematuros

### **3.5. PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Para el cálculo de tamaño de muestra cuando el universo es finito, es decir contable y la variable de tipo categórica, primero se debe conocer "n", por lo que usaremos el programa stat. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 22, se utilizaron estadísticas descriptivas, utilizando gráficos y tablas, representando los variables absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes, en este sentido para las variables cualitativas se aplicó la prueba chi cuadrado y Odds Ratio, la primera para comparar la proporción de prematuros de bajo peso con enfermedad metabólica ósea y la segunda para determinar factores de riesgo o protectores; para las variables cuantitativas se realizó la prueba t d, muestras independientes, donde se comparó para la presencia o ausencia de la enfermedad.

La significancia estadística para comparar proporciones y medias se estableció para p-valor  $<0,005$ ; el Odds Ratio se consideró significativo observando los límites del intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el límite inferior  $>1$  o factor protector si límite superior  $<1$ .

### **3.5. ASPECTOS ETICOS**

El estudio contó con la aprobación de Hospital Roberto Gilbert junto con coordinación de docencia y estadística del hospital. Se mantendrá la confidencialidad de los resultados de cada paciente, y la información recolectada será anónima. Se realizará una selección equitativa de la muestra de pacientes, tratando de incluir a todos los pacientes posibles, se protegerá a la población vulnerable, en este caso todos los pacientes del estudio que son recién nacidos, no aplica ningún consentimiento informado, no se observa ningún beneficio para los participantes del estudio.

## CAPITULO IV

### 4.1. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 111 neonatos que cumplieron con los criterios inclusión del estudio. En la siguiente tabla se hacen caracterización de la muestra.

**Tabla 4** Características de los recién nacido pretérmino con bajo peso en el Hospital Roberto Gilbert. Periodo noviembre 2017 a octubre 2018

Características.	Valores
Sexo (n (%))	
Femenino	66 (59,46)
Masculino	45 (40,54)
Edad gestacional (media (DE)) semanas	29,73 (1,74)
Peso al nacimiento (media (DE)) g	1205,86 (215,83)
Peso al momento del estudio (media (DE)) g	1606,60 (320,90)
Talla (media (DE)) cm	38,60 (3,63)

Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Elaboración Claudia Cuesta

### Resultados:

La características de la muestra seleccionada para el estudio fueron 111 recién nacidos pretermino con bajo peso, se observó neonatos de 59,46% de género femenino y 40,54% género masculino; la edad gestacional se ubicó en 29,73 semanas; el peso promedio al nacer fue de 1205,86 g; mientras que el peso al momento del estudio fue de 1606,60 g; la talla promedio fue de 38,60 cm.

**Tabla 5** Diagnóstico de Enfermedad metabólica ósea según sus biomarcadores. Hospital Roberto Gilbert durante el periodo Noviembre 2017 a Octubre 2018

Parámetros bioquímicos	Enfermedad metabólica ósea		p-valor
	Presente	Ausente	
	Media (DE)	Media (DE)	
Calcio mg	8,72 (0,98)	10,15 (1,56)	0,000*
Fosforo mg	2,22 (0,81)	4,78 (1,27)	0,000*
Fosfatasa alcalina UI/L	658,36 (166,74)	424,53 (111,83)	0,000*

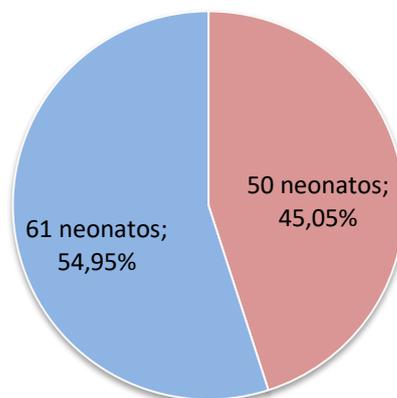
Nota: DE=Desviación Estándar; \*diferencias significativas en las medias p-valor <0,05; basada en la prueba t de muestras independientes

Fuente: Claudia Cuesta

### Resultado:

Los recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gr con enfermedad metabólica ósea presentaron promedio de calcio de 8,72 mg, fósforo 2,22 mg y fosfatasa alcalina 658,36 UI/L; mientras que los valores de estos parámetros en los recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gr sin la enfermedad fue de calcio 10,15 mg, fósforo 4,78 mg y fosfatasa alcalina 424,53 UI/L, siendo significativas las diferencias entre estos grupos con p-valor 0,000., en la siguiente **Tabla 5** se observa los niveles bioquímicos alterados en los RNPT que presentaron o no la enfermedad.

**Gráfico N° 1** Prevalencia de Enfermedad Metabólica Ósea en los recién nacidos pretérmino muy bajo peso Hospital Roberto Gilbert. Periodo Noviembre 2017 a Octubre 2018



Enfermedad metabólica ósea: Presente Ausente

Fuente: Claudia Cuesta

Luego de evaluar los biomarcadores bioquímicos (calcio-fósforo, fosfatasa alcalina) según el desarrollo o no de enfermedad metabólica ósea, se observó la presencia de esta en 45,05% de los recién nacidos pretérmino < 35 semanas de gestación con peso menor 1500 g, el **Gráfico N° 1**. Se observa la distribución absoluta y relativa de la muestra.

**Tabla 6** Tipo nutrición de los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso del Hospital Roberto Gilbert. Periodo noviembre 2017 a octubre 2018.

<b>Nutrición</b>	<b>Valores</b>
NPT (n (%))	92 (82,88)
Días NPT (media (DE))	9,17 (3,06)
Kcal/kg/día (media (DE))	109,81 (23,85)
Fortificación (n (%))	14 (12,61)

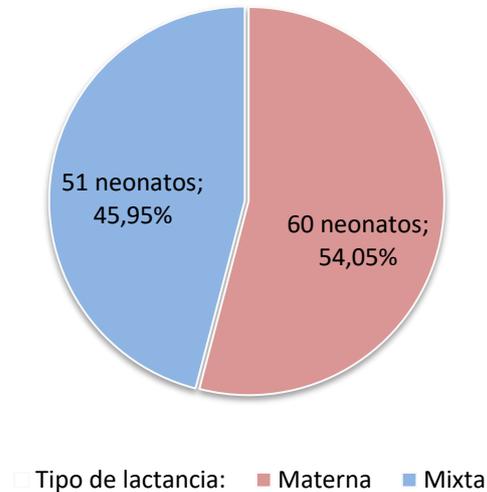
Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Claudia Cuesta

### **Resultados:**

Las características nutricionales que mantenían los recién nacidos pretermino se tiene que 82,88% de los prematuros de bajo peso requirieron nutrición parenteral (NPT), el promedio de días con NPT fue de 9,17; la media de kcal/kg/día se ubicó en 109,81; pero solo el 12,61% de los prematuros recibió fortificación durante su alimentación con leche materna. En la **Tabla 6**.

**Grafico 2.** Prevalencia del tipo de alimentación del recién nacido pretérmino con muy bajo peso



Fuente: Claudia Cuesta

De los 111 recién nacidos pretérmino con bajo peso el 54,05% (60) recibieron leche materna, mientras que el 45,95% (51) recibió una alimentación mixta (leche materna y leche de fórmula del prematuro, en el Gráfico N° 2 se observa su distribución, en **Gráfico N° 2**.

**Tabla 7** Asociación entre los biomarcadores de Enfermedad metabólica ósea con el tipo de alimentación del RNPT con peso muy bajo en el Hospital Roberto Gilbert. Periodo noviembre 2017 a octubre 2018

Parámetros bioquímicos	Tipo de Alimentación		p-valor
	Leche Materna	Alimentación Mixta	
	Media (DE)	Media (DE)	
Calcio mg	8,92 (1,03)	10,19 (1,69)	0,000*
Fosforo mg	2,74 (1,53)	4,61 (1,20)	0,000*
Fosfatasa alcalina UI/L	633,90 (168,74)	415,67 (114,20)	0,000*

Nota: DE=Desviación Estándar; \*diferencias significativas en las medias p-valor <0,05; basada en la prueba t de muestras independientes

Fuente: Claudia Cuesta

### Resultados:

Se comparó los parámetros bioquímicos que forman parte del perfil de diagnóstico de la enfermedad metabólica ósea entre los prematuros de bajo peso que fueron alimentados con leche materna versus alimentación mixta (Leche Materna y Leche de fórmula del prematuro); los resultados muestran diferencias significativas para todos los parámetros con p-valor de 0,000; donde para el calcio la media fue de 8,92 mg en lactancia materna y 10,19 mg en mixta; la media del fósforo se ubicó en 2,74 mg en lactancia materna y 4,61 mg en mixta; por último la fosfatasa alcalina presentó promedio de 633,90 UI/L en lactancia materna y 415,67 UI/L en mixta, ver **Tabla N° 7**.

Al comparar la prevalencia de la enfermedad metabólica ósea con respecto a los factores considerados predisponentes en el presente estudio, ver **Tabla N° 8** , se observó significancia en cuanto a la nutrición que presentaba los RNPT, demostrando que el tipo de alimentación con p-valor 0,000, donde la proporción de los recién nacidos pretérmino de bajo peso con enfermedad metabólica ósea fue de 78,33% en los que fueron alimentados con leche materna exclusiva , mientras en los que recibieron alimentación mixta ( leche materna y leche de formula del prematuro) la proporción de la enfermedad fue de 5,88%.

Además se constató que los prematuros alimentados con leche materna exclusiva mostraron un factor de riesgo con 57,85 más probabilidad de presentar enfermedad metabólica ósea con respecto a los prematuros alimentados con alimentación mixta.

La utilización o no de NPT también mostró diferencias estadísticas con p-valor 0,001 en la prevalencia de enfermedad metabólica ósea, siendo las proporciones de 51,17% en prematuros que utilizaron NPT y de 10,53% en los que no la utilizaron, el uso de NPT de forma prolongada es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabólica ósea, con un promedio de NPT de 9,27 días, posee más probabilidad de desarrollar la enfermedad

Mientras el uso o no de fortificación presentó significancia con p-valor 0,002 donde las proporciones de enfermedad metabólica ósea fueron de 7,14% en los prematuros que recibieron y 50,52% en los que no, se evidenció que la fortificación es un factor protector para prevenir la enfermedad.

Por último se comparó la media de las Kcal entre los recién nacidos pretermino de peso muy bajo con o sin enfermedad metabólica ósea, observándose diferencias estadísticas con p-valor 0,000, los promedios se

ubicaron en 102,71 Kcal/kg/día en los que tenían la enfermedad y 115,63 Kcal/kg/día en los que no la presentaban.

**Tabla 8.** Asociación entre enfermedad metabólica ósea en prematuros bajo peso y factores de riesgo. Hospital Roberto Gilbert. Periodo noviembre 2017 a octubre 2018.

Factores	Enfermedad metabólica ósea		P	OR	OR-IC 95% Li - Ls
	Presente	Ausente			
Sexo (n (%)) <sup>1/</sup>					
Femenino	33 (50,00)	33 (50,00)	0,204	1,65	0,76 - 3,56
Masculino	17 (37,78)	28 (62,22)			
Edad gestacional (media (DE)) <sup>2/</sup> semanas	29,99 (1,69)	29,51 (1,78)	0,149	-	-
Peso al nacer (media (DE)) <sup>2/</sup> g	1.193,98 (215,81)	1.215,59 (217,15)	0,602		
Días de hospitalización (media (DE)) <sup>2/</sup>	51,60 (23,33)	48,89 (25,90)	0,567	-	-
Tipo de alimentación (n (%)) <sup>1/</sup>					
Leche Materna Exclusiva	47 (78,33)	13 (21,67)	0,000*	57,85***	15,48 - 216,16
Mixta	3 (5,88)	48 (94,12)			
NPT (n (%)) <sup>1/</sup>					
Sí	48 (51,17)	44 (47,83)	0,001*	9,27***	2,03 - 42,45
No	2 (10,53)	17 (89,47)			
Días con NPT (media (DE)) <sup>2/</sup>	9,48 (2,49)	8,84 (3,57)	0,327	-	-
Fortificación(n (%)) <sup>1/</sup>					
Sí	1 (7,14)	13 (92,86)	0,002*	0,075****	0,01 - 0,60
No	49 (50,52)	48 (49,48)			
Kcal/kg/día (media (DE)) <sup>2/</sup>	102,71 (24,31)	115,63 (21,99)	0,000**	-	-

Nota: DE=Desviación estándar; 1/=basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; 2/=basada en la prueba t de muestras independientes; \* diferencias significativas en las proporciones, \*\* diferencias significativas en las medias p-valor<0,05, \*\*\* OR=odds ratio significativo Li >1 factor de riesgo; \*\*\*\*OR significativo Ls<1 factor protector

Fuente: Claudia Cuesta.

### 4.3. DISCUSIÓN

Los factores que predisponen al riesgo de presentar la enfermedad se observa en la **tabla 8**, De acuerdo a **Figueras-Aloy et al.**, en su estudio realizado indica que la enfermedad ósea metabólica ocurre en hasta 23% de recién nacidos que pesan <1500 g al nacer y en 55% de aquellos que pesan <1000 g que no han recibido leche materna fortificada o fórmula con alto contenido de Ca y F<sup>48</sup>.

**Chen et al.**, recientemente estudio a 238 recién nacidos pretérmino que nacieron a las <34 semanas de gestación, 16 recién nacidos prematuros fueron diagnosticados con EMOP se seleccionaron como el grupo de casos, y 32 recién nacidos prematuros sin EMOP como grupo control. Los 2 grupos se compararon para examinar las diferencias, la edad gestacional media y el peso al nacer del grupo de casos fueron de (p <0,05), lo que significa que RNPT que presentaron EMOP tuvieron una edad gestacional y un peso al nacer significativamente menor que el grupo de control que no presentó la enfermedad, además en su estudio se suma el uso de corticosteroides, sedantes, ventiladores, aminofilina y diuréticos maternos prenatales como factores de riesgo asociados.<sup>4</sup>

En mi estudio fue indiscutible la presencia EMO en los recién nacidos muy prematuros con un promedio de 29 semanas de gestación, junto con el peso muy bajo de un promedio 1.193 g. lo que concuerda con muchos estudios realizados. Mientras menor era la edad gestacional y el peso de los neonatos, las alteraciones en los parámetros bioquímicos Ca, F, y Fa estaban presentes, lo que confirma la presencia de la enfermedad en este grupo de estudio.

**Abdallah**<sup>6</sup> demuestra que el riesgo de desarrollar enfermedad metabólica indirectamente proporcional la edad gestacional y peso, los recién nacidos pretérmino de 29 semanas con peso muy bajo tiene mayor riesgo de desarrollar la misma.

Los valores analíticos exactos a partir del cual existe la enfermedad no se encuentra bien definidas en la literatura, Sin embargo el biomarcador más aceptado para enfermedad metabólica ósea es la fosfatasa alcalina (FA).<sup>49</sup> pero el punto de corte para definir EMOP varía según diferentes estudios, varían entre 300 U/dl ( valor normal en el recién nacido prematuro<sup>49</sup>) hasta 900 U/ dl. De acuerdo a **Yi li Hung**,<sup>50</sup> revela que concentración sérica de fosfatasa alcalina > 700 UI / L a las 3 semanas postnatal es un predictor de osteopenia en los recién nacidos prematuros, con sensibilidad del 73% y especificidad del 74%.

En mi estudio el valor de FA por encima de 600 IU/ L sería el punto de corte para la identificación de EMOP. Entre los estudios similares, se encuentra el estudio de 336 recién nacidos prematuros de **Figueras-Aloy y et al.**,<sup>48</sup> en el cual se evidencia que FA sérica > 500 IU / L se asoció más una la densidad mineral ósea disminuida y a la presencia de enfermedad metabólica ósea severa . Así lo afirma **Harrison et al.**<sup>45</sup> la FA > 500 IU/dL mayor asociación con enfermedad metabólica en su grupo de pacientes seleccionados.

El peso al nacer y la edad gestacional se relacionan inversamente de forma inversamente proporcional con los niveles séricos de FA, es decir que a menor edad gestacional, mayor son los niveles de FA., así lo corrobora nuevamente **Abdallah**<sup>6</sup>, en su estudio, indica que el nivel FA es estadísticamente significativamente más alta en prematuro con osteopatía, de forma tal que el valor de corte óptimo de la FA sérica que se detecta osteopenia es de 500 UI / L con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80,77%, colocándolo como biomarcador temprano del diagnóstico de EMOP<sup>6</sup>.

Por el contrario de acuerdo con el estudio de **Blackstrom et al.**,<sup>15</sup> demuestra en su estudio, que los niveles de FA > 900 U/L y fosforo <1.8 mmol/L aporta con una sensibilidad del 100% y especificidad del 70% de enfermedad metabólica ósea en RNPT.

Igualmente , en el cohorte de **Mitchell et al**<sup>51</sup> que involucra a 113 recién nacidos con peso extremadamente bajo, con niveles de FA de > 600 IU/L , mientras recomienda realizar una radiografía de la muñeca y/o rodilla para evaluar el raquitismo en prematuros cuando las mediciones múltiples de FA son > 800 UI/L. No obstante, debido a las diferentes valores séricos de FA en los diferentes artículos publicados, por consiguiente ningún valor es fijo para determinar cómo predictivo de las alteraciones óseas.

En vista de los resultados encontrados en el análisis, tras evaluar los biomarcadores bioquímicos (calcio-fósforo, fosfatasa alcalina), 50 prematuros con peso muy bajo presentaron la enfermedad, mientras que 61 restantes no la presentaron. Los pacientes con EMOP presentaron alteraciones en los parámetros de calcio de 8,72 mg, fósforo 2,22 mg con una fosfatasa alcalina de 658,36 UI/L, las diferencias entre estos dos grupos mostraron un p-valor 0,000, siendo cifras muy significativas entre ambos grupos, en definitiva los convierte en los biomarcadores confiables y de utilidad diagnóstica en este estudio de investigación,

En cuanto a la nutrición de los 111 recién nacido pretérmino se evidencio que 60 prematuros recibieron leche materna mientras que 51 recibieron una alimentación mixta, en ambos se comparó las alteraciones de biomarcadores, y se observó que los prematuros que eran alimentados con leche materna exclusiva, mostraron una p-valor de 0,000, dicho de otra manera, se demuestra la asociación entre los biomarcadores de enfermedad metabólica ósea con el tipo de alimentación.

En el estudio de **Asghar Lotfi.**, en el cual compara los niveles séricos de fosfatasa alcalina entre los dos grupos de estudio, indicó que su diferencia fue significativa ya que habían sido influenciados por el método de alimentación la alimentación con fórmula de pretérmino (Prenan)<sup>42</sup>.

**El Comité ESPGHAN de Nutrición Parenteral (NP)** recomienda que en neonatos prematuros con restricción de crecimiento intrauterino con nutrición parenteral, hay realizar una monitorización cuidadosa de la concentración plasmática de fósforo durante los primeros días de vida para prevenir la hipofosfatemia severa, la disminución de este mineral puede conllevar a una debilidad muscular, falla respiratoria, disfunción cardíaca y muerte.<sup>25</sup>.

Al determinar la prevalencia enfermedad metabólica ósea, se puede identificar los factores de riesgo asociados en el grupo de estudio, de los 50 prematuros, se evidencia que 33 de sexo femenino y 17 de sexo masculino, sin embargo el sexo no tiene ningún valor de significancia alguna en el estudio.

La edad gestacional de este grupo de pacientes fue de 29.99 semanas, la media del peso promedio al nacer fue de 1.193,98, mientras que los prematuros sin EMO la media se ubicó en 1.215,59 g y de observo que la mayorías de RNPT tenían una media 52,60 días de días ingresados UCIN.

Sobre el tipo de alimentación que ha recibido los prematuros que presentan la enfermedad metabólica ósea, 47 prematuros fueron alimentados con leche materna exclusiva, tuvieron un p-valor 0,000, lo que significa que la leche materna de forma exclusiva tiene un riesgo 57,85 desarrollar la enfermedad en comparación a que solo 3 prematuros recibieron leche de formula del prematuro.

El recién nacido pretérmino tiene un riesgo significativo debido al suministro inadecuado de calcio y fósforo, ya que incluso en las tomas de 180-200 ml / d de leche materna sin fortificar solo proporcionan 1/3 de los requerimientos de fósforo y calcio en el útero <sup>52</sup>. De manera que la fortificación es esencial para proporcionar una ingesta mineral adecuada, asemejándose a un aporte similar al conseguido con la fórmula para prematuros, de modo de que los RNPT que se alimentan exclusivamente con leche materna desarrollarán hipercalcemia hipofosfatemia <sup>53</sup>.

Así pues, **Abrams & the COMMITTEE ON NUTRITION** en su estudio establece estrategias para fortalecer la leche materna en los RNPT con un peso al nacer <1800 a 2000 para garantizar una ingesta adecuada de minerales durante la hospitalización y después del alta hospitalaria, como la administración de vitamina D de 200 y 400 UI / día durante la hospitalización y luego del alta del hospitalaria <sup>3</sup>.

Con respecto a el uso o no de fortificadores en la leche materna presentó significancia con p-valor 0,002, recién nacidos pretérmino con enfermedad metabólica ósea que recibieron fortificadores, Como resultado, solo 7,14% de los recién nacidos pretérmino recibieron fortificadores, mientras que la mayoría aproximadamente el 50,52% nunca recibió ningún fortificador durante su ingreso hospitalario, en efecto se demostró que la fortificación es un factor protector para prevenir la enfermedad.

Por ejemplo, diferentes estudios recomiendan que debe de establecerse estrategias para fortalecer la leche materna para los recién nacidos prematuros con un peso al nacer <1800 a 2000 y garantizar una ingesta adecuada de minerales durante la hospitalización y después del alta hospitalaria,<sup>54</sup>.

En definitiva, existe un acuerdo en muchos estudios y guías internacionales como nacionales, sobre la importancia de fortificar la leche materna para satisfacer las necesidades de los recién nacidos pretérmino al ajustar la ingesta de proteínas, calcio y fósforo. A pesar de aquello, todavía faltan pruebas científicas sobre los efectos que tienen en el RNPT, el uso de fortificación en la leche materna.

En cuanto **Brown et al.**,<sup>55</sup> en su revisión en Cochrane, en 2016, se ha demostrado un aumento en la tasa de crecimiento hospitalario de los RNPT alimentados con leche materna fortificada, pero parece que no hay datos consistentes sobre los beneficios a largo plazo en el desarrollo neurocognitivo.

Al contrario, en las Guías de práctica para el cuidado nutricional de prematuros, **Richard Schanler de Escuela de Medicina Hofstra North Shore – LIJ** <sup>56</sup>., quien proporcionó sus perspectivas acerca de los beneficios que tiene alimentar la "leche materna" (MOM), compartió datos sobre la composición de nutrientes de la leche materna, y se enfatizó en la necesidad de fortificadores de la leche materna, se justifica por la ausencia de nutrientes que no satisfacen las necesidades del prematuro en crecimiento, incluidas las siguientes: grasa, proteína, sodio, zinc, calcio y fósforo. Se destacaron las preocupaciones, en particular sobre las proteínas y el calcio de la leche materna.

Por un lado, la composición de la leche humana puede contribuir a lo que se dice efecto paradójico, dicho de otra manera, los RNPT alimentados con leche materna pueden crecer "más lento" <sup>57</sup>, tal vez sea atribuible a la variabilidad de los nutrientes <sup>58</sup>, pero se benefician en términos de desarrollo neurológico inmediato y a largo plazo <sup>59</sup>

**Schanler** concluyó reforzando las recomendaciones actuales de la **Guías de la Academia Americana de Pediatría** <sup>60</sup> dado que todos los recién nacidos prematuros deben recibir leche materna, y debe ser fortificada

con proteínas, minerales y vitaminas para garantizar una ingesta óptima de nutrientes para recién nacidos pretérmino con un peso <1500 g al nacer.

En particular, en los lactantes con EMOP, la alimentación enteral completa de 160 ml / kg por día de leche humana fortificada o fórmula de pretérmino proporciona consumos estimados son: Ca de 180 a 220 mg / kg por día, P de 100 a 125 mg / kg por día, Vitamina D de 300 a 400 UI por día, los aportes satisface adecuadamente las necesidades de estos prematuros graves y reduce el riesgo de raquitismo. <sup>61</sup>

En cambio, **Mimouni et al.**, acordaron que se necesitan nuevos estudios para despejar estas incertidumbres, Incluso aún hay muchas controversias que deben abordarse y estudiarse. <sup>62 63</sup>

La nutrición parenteral es la encargada en nutrir al prematuro, existe evidencia que sugiere que la alimentación parenteral temprana y rápida mejora en gran medida la incorporación de proteínas y el crecimiento somático, sin aumentar las mortalidades y complicaciones propias del prematuro <sup>11</sup>. Con respecto al uso o no de NPT también mostró diferencias estadísticas con p-valor 0,001 con presencia de enfermedad metabólica ósea, siendo el uso de NPT es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabólica ósea con 9,27 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad; coincidiendo con *Montaner* <sup>8</sup> donde indica que la nutrición parenteral prolongada, es un factor de desarrollo de la enfermedad ósea en los RNPT.

.De manera similar sucede con la nutrición enteral, la cual se encarga en el aumento del peso, proporcionando los nutrientes necesarios, los cuales se asemejan a lo por aportes nutricionales intrauterino del último trimestre de embarazo, alcanzando un aporte de calcio de 100 a 220 mg/kg/ día y fósforo de 60 – 140 mg/kg/día hasta las 40 semanas corregidas o a los 2.500 gramos. <sup>6</sup>.

En cuanto a el requerimiento calórico para los recién nacidos de bajo peso y recién nacidos pretérmino para fines de crecimiento es de 50 a 75 kcal/Kg/día, mientras que para un crecimiento adecuado es de 115 a 130 kcal/Kg/día y puede llegar hasta 150 kcal/Kg/día para neonatos con muy bajo peso al nacer.

Visto que estos requerimientos son los recomendados para un crecimiento de 15 a 20 g por kg/día después de los 10 días posnatales. Al mismo tiempo se comparó la media de las Kcal entre los recién nacidos pretérmino de bajo peso que presentaron o no enfermedad metabólica ósea, observándose diferencias estadísticamente significativas con un p-valor 0,000, los promedios se ubicaron en 102,71 Kcal/kg/día en los que tenían la enfermedad y 115,63 Kcal/kg/día en los que no la presentaron.

Debido a ello la **SENeo en el 2017**<sup>64</sup> recomienda que los recién nacidos pretérmino con riesgo un déficit nutricional y que no hayan alcanzado el P10 al alta, considerando al RNPT con bajo peso para la edad gestacional al nacer el peso por debajo del percentil 10 (< P10)<sup>65</sup> o cuya ganancia ponderal con lactancia materna exclusiva no sea correcta o presenten osteopenia de la prematuridad deberán recibir leche materna suplementada con fortificantes en alguna toma o bien sustituir alguna toma por fórmula de prematuros<sup>66</sup>. Igualmente otros artículos se recomienda alimentar al bebé con leche materna y fórmula para bebés prematuros cada dos comidas.<sup>67</sup>

## **CAPITULO V**

### **5.1. CONCLUSIONES:**

Este estudio fue importante porque se pudo determinar el número de casos de enfermedad metabólica ósea del prematuro en el Hospital Roberto Gilbert, al mismo tiempo se llegó a identificar varios factores que intervienen en el desarrollo de la misma, La nutrición es uno de los factores más importantes que influyen en el crecimiento de un recién nacido y el desarrollo del recién nacido pretérmino.

5.1.1. Se constató que los recién nacidos pretérmino alimentados con leche materna exclusiva tuvieron un mayor riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea con respecto a que fueron alimentados con leche de fórmula y leche materna.

5.1.2. El uso de NPT si es mayor a 9 días se convierte en un factor de riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea, se ha demostrado que es fundamental garantizar una nutrición adecuada desde las primeras horas de vida a través de una nutrición parenteral bien equilibrada y el inicio temprano de la nutrición enteral.

Alteraciones

5.1.3. Se evidenció que la fortificación es un factor protector para prevenir la enfermedad.

5.1.4. Los niveles de fosfatasa alcalina  $> 600$  es el biomarcador más temprano de acuerdo mi estudio, sirve. El screening de la enfermedad metabólica ósea, cuando no disponemos de densitometría ya que es considerada la prueba Gold standard para el diagnóstico en la enfermedad metabólica ósea.

## **CAPITULO V**

### **6.1. RECOMENDACIONES:**

6.1.1. Implementar un inicio precoz de la nutrición enteral trófica.

6.1.2. Administrar fortificadores junto con la leche materna, en las Unidades Hospitalarias Pediátricas, ya que la actualidad en el Hospital Roberto Gilbert no se implementan.

6.1.3. El recién nacido pretérmino debe continuar recibiendo leche humana fortificada después del alta para satisfacer sus necesidades energéticas y para promover el crecimiento.

## ANEXOS

<b>Tabla 9</b> Recolección de Datos	
NOMBRE DEL PACIENTE	
NOMBRE DE LA MADRE	
HOSPITAL	
FECHA DE NACIMIENTO	
HISTORIA CLÍNICA NÚMERO	

<b>Tabla 10</b> Recolección de datos Antropológicos del recién nacido				
	1	7	14	30
Peso				
Talla				
Perímetro Cefálico				

<b>Tabla 11</b> Recolección de datos de Nutrición de leche materna del recién nacido	

	¿Qué?	¿Cuándo?	¿Cómo?
1			
2			
3			
4			

## **BIBLIOGRAFÍAS**

1. Caro NC, Fernández MDE. Prevención de la osteopenia del prematuro. *An Pediatría Contin*. 2014;12:336–339.
2. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic Bone Disease: A Continued Challenge in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2014 [citado 23 de julio de 2018];38:982–90. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1177/0148607113499590>
3. Abrams SA, the COMMITTEE ON NUTRITION. Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. *PEDIATRICS* [Internet]. 2013 [citado 5 de marzo de 2018];131:e1676–83. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-0420>
4. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity: *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 [citado 6 de febrero de 2019];97:e12861. Disponible en: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201810190-00057>
5. Catherine M. Gordon, Mary B. Leonard, Babette S. Zenet. Pediatric Position Development Conference. Excutive. *Journal of Clinical Densitometry: Assesment & Management of Musculoskeletal Health*. 2013;2,219-224.
6. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MG.-D. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity: *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 [citado 5 de marzo de 2018];95:e4837. Disponible en: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201609130-00040>
7. Montaner Ramón A, Fernández Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván del Cacho MJ. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. 2017 [citado 6 de febrero de 2019];88:487–94. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062017000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
8. Alicia Montaner Ramón, Fernández Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván del Cacho MJ. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. 2017 [citado 19 de marzo de 2018];88:487–94. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062017000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
9. Montaner Ramon A, Cristina FE, Pilar CC, Segundo RG, Maria Jesus O del C. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. 2017; Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v88n4/art07.pdf>
10. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2014 [citado 5 de marzo de 2018];1:85–91. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214623714000210>
11. Ministerio Salud Publica. *GUIA PRACTICA CLINICA DEL RECIEN NACIDO PREMATURO*. 2015;

12. Mangili G, Garzoli E. Feeding of preterm infants and fortification of breast milk. *Pediatr Med Chir* [Internet]. 2017 [citado 24 de enero de 2019];39. Disponible en: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/article/view/158>
13. GPC-Recén-nacido-prematuro GUIA MINISTERIO DE SALUD PUBLICA.pdf.
14. Rivera-Rueda MA, Fernández-Carrocera LA, Michel-Macías C, Carrera-Muñíos S, Arroyo-Cabrales LM, Coronado-Zarco IA, et al. Morbilidad y mortalidad de neonatos < 1,500g ingresados a la UCIN de un hospital de tercer nivel de atención. *Perinatol Reprod Humana* [Internet]. 2017 [citado 2 de octubre de 2018];31:163–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718300311>
15. Backström MC, Kuusela A-L, Mäki R. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Ann Med*. 1996;8.
16. Yeşiltepe Mutlu G, Kırmızıbekmez H, Özsu E, Er İ, Hatun Ş. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Report of Four Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2014 [citado 22 de julio de 2018];111–5. Disponible en: [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_1154/Jcrpe-06-02-111.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_1154/Jcrpe-06-02-111.pdf)
17. Poma Cisneros LA, Díaz R, Alcívar H. Factores de riesgo intrahospitalarios que determinan la prevalencia de osteopenia en el prematuro menor de 35 semanas con peso inferior a 1500 gramos en los Hospitales Enrique Garcés y Gineco Obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito en el periodo comprendido entre enero a mayo de 2014 [Master's Thesis]. PUCE; 2015.
18. Kara S, Güzoğlu N, Göçer E, Arıkan FI, Dilmen U, Dallar Bilge Y. Evaluation of bone metabolism in newborn twins using quantitative ultrasound and biochemical parameters. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016 [citado 19 de octubre de 2018];29:944–8. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2015.1025743>
19. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, et al. Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2006 [citado 28 de agosto de 2018];42:596–603. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005176-200605000-00028>
20. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2014 [citado 9 de julio de 2018];1:85–91. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214623714000210>
21. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros [Internet]. 2018 feb. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
22. Carsi-Bocanegra EE, Frausto-Cárdenas OY, Aguilar-Quiñones GC. Incidencia de osteopenia en pacientes menores de 34 semanas de gestación en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Perinatol Reprod Humana*. 2014;28:193–197.
23. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants: *Calcium, phosphate and vitamin D requirements*. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 [citado 24 de enero de 2019];96:969–74. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2007.00336.x>
24. Mena P, Milad M, Vernal P, Escalante MJ. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. 2016 [citado 19 de octubre de 2018];87:305–21. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0370410616300067>

25. Mihatsh W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud J-C, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus, and magnesium. *Clinical Nutrition*. 2018;
26. Nutrición del niño prematuro. 2015; Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000709cnt-2015-10\\_nutricion-del-ninio-prematuro.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000709cnt-2015-10_nutricion-del-ninio-prematuro.pdf)
27. Castro MJ, Totta G, García F, Marcano J, Ferrero JL. MANEJO NUTRICIONAL DEL PREMATURO. 2013;8.
28. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2009 [citado 5 de marzo de 2018];35:20. Disponible en: <http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-35-20>
29. Narbona López E, Uberos Fernández J, Armadá Maresca MJ, Couce Pico M.I, Rodríguez Martínez G, Saenz de Pipaon M. Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal. Sociedad Española Pediatría [Internet]. 2015; Disponible en: <http://www.ugr.es/~jubeross/Curriculum/Recomendac%20tras%20alta.pdf>
30. Sociedad Española de Neonatología, Grupo de Nutrición. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso: recomendaciones para la nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros con peso inferior a 1500 g. y/o  $\leq 32$  semanas de edad gestacional : revisión sistemática de las evidencias científicas. 2013.
31. Sociedad Española de Neonatología, Grupo de Nutrición. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso: recomendación para la nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros con peso inferior a 1500 g. y/o  $\leq 32$  semanas de edad gestacional : revisión sistemática de las evidencias científicas. Majadahonda, Madrid: Ergón; 2013.
32. 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 Pediátrica México*. 2016;37:69–78.
33. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2009 [citado 21 de julio de 2018];35:20. Disponible en: <http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-35-20>
34. Takada M, Shimada M, Hosono S, Tauchi M, Minato S, Takahashi M, et al. Trace elements and mineral requirements for very low birth weight infants in rickets of prematurity. *Early Hum Dev* [Internet]. 1992 [citado 2 de octubre de 2018];29:333–8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/037837829290188M>
35. Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [citado 12 de julio de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000343.pub3>
36. Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 [citado 7 de febrero de 2019];85:604S-607S. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/85/2/604S/4649843>
37. Lopez EN, Chova FC, Iañez RP, Iglesias FG, Baldo MJM. Metabolismo fosfocálcico en el periodo neonatal. 2008;

38. Jorge Diaz Herrera. Calcio y embarazo. *Rev Med Hered.* 2013;24:237-241.
39. Alvarez-Silvares E, Romero MV-, Borrajo-Hernández E, Morales-Serrano M., Alves-Pérez M. Concentraciones séricas maternas de 25-hidroxivitamina D en el primer trimestre y resultados adversos gestacionales. *Medigraphic.* 2016;
40. Pieltain C. Prematurity and Bone Health. *Nutr Growth.* 2013;106:8.
41. Elizabeth H Holt, MD, PhD. Fisiología del calcio en el embarazo. Uptodate [Internet]. 2011; Disponible en: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?29/41/30367/contributor-disclosure>
42. Lotfi A, Shiasi K, Amini R, Jahangiri M, Sharif MR, Akbari H, et al. Comparing the Effects of Two Feeding Methods on Metabolic Bone Disease in Newborns with Very Low Birth Weights. *Glob J Health Sci* [Internet]. 2015 [citado 12 de julio de 2018];8:249. Disponible en: <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/gjhs/article/view/43803>
43. Chin LK, Doan J, Teoh YS, Stewart A, Forrest P, Simm PJ. Outcomes of standardised approach to metabolic bone disease of prematurity: Metabolic bone disease of prematurity. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2018 [citado 21 de julio de 2018];54:665–70. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpc.13813>
44. Vachharajani A, MathurAM, RAO R. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Neo Reviews.* 2009;
45. Harrison C, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr* [Internet]. 2008 [citado 7 de febrero de 2019];97:407–13. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2007.00721.x>
46. CONSTITUCION DE LA REPUBLICA DEL ECUADOR. CONSTITUCION DE LA REPUBLICA DEL ECUADOR [Internet]. 2008. Disponible en: <http://www.wipo.int/wipolex/es/details.jsp?id=5507>
47. Código Orgánico de la Salud. Código Orgánico de la Salud [Internet]. 2016. Disponible en: <http://ppless.asambleanacional.gob.ec/alfresco/d/d/workspace/SpacesStore/701b24fd-e501-4f01-84aed89028467b1d/Proyecto%20de%20Ley%20C%F3digo%20Org%20Org%20Elnico%20de%20Salud%20Tr.%20243376.pdf>
48. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic Bone Disease and Bone Mineral Density in Very Preterm Infants. *J Pediatr* [Internet]. 2014 [citado 5 de marzo de 2018];164:499–504. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347613013851>
49. Tinnion RJ, Embleton ND. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed* [Internet]. 2012 [citado 6 de febrero de 2019];97:157–63. Disponible en: <http://ep.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2012-301633>
50. Hung Y-L, Chen P-C, Jeng S-F, Hsieh C-J, Peng SS-F, Yen R-F, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants: Measurements of serum alkaline phosphatase. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2011 [citado 14 de enero de 2019];47:134–9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1754.2010.01901.x>
51. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr* [Internet]. 2009 [citado 14

de enero de 2019];9. Disponible en:  
<http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-9-47>

52. Young L, Embleton ND, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants following hospital discharge. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [citado 22 de julio de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004696.pub5>
53. Kanmaz HG, Mutlu B, Canpolat FE, Erdevi O, Oguz SS, Uras N, et al. Human Milk Fortification with Differing Amounts of Fortifier and Its Association with Growth and Metabolic Responses in Preterm Infants. J Hum Lact [Internet]. 2013 [citado 22 de julio de 2018];29:400–5. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0890334412459903>
54. Einloft P., P.C.R Garcia, Piva J., Schneider R, Fiori H., Fiori R. Supplemented vs unsupplemented human milk on bone mineralization in very low birth weight preterm infants a randomized clinical trial. International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. 2015;
55. Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [citado 22 de julio de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000343.pub3>
56. Raiten DJ, Steiber AL, Hand RK. Executive summary: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants—the Pre-B Project1–4. Am J Clin Nutr [Internet]. 2016 [citado 8 de febrero de 2019];103:599S-605S. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/103/2/599S/4564758>
57. de Halleux V, Rigo J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. Am J Clin Nutr [Internet]. 2013 [citado 8 de febrero de 2019];98:529S-535S. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/98/2/529S/4577322>
58. Colaizy TT, Carlson S, Saftlas AF, Morriss FH. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study. BMC Pediatr [Internet]. 2012 [citado 8 de febrero de 2019];12. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-12-124>
59. Rozé J-C, Darmaun D, Boquien C-Y, Flamant C, Picaud J-C, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. BMJ Open [Internet]. 2012 [citado 8 de febrero de 2019];2:e000834. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2012-000834>
60. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. PEDIATRICS [Internet]. 2005 [citado 8 de febrero de 2019];115:496–506. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-2491>
61. Góngora JGG, García MAG. Nutrición enteral en un recién nacido prematuro (Primera de dos partes). 2012;7.
62. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, Griffin I, Anderson D, Hay WW, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants—the Pre-B Project1–4. Am J Clin Nutr [Internet]. 2016 [citado 8 de febrero de 2019];103:648S-678S. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/103/2/648S/4564725>

63. Mimouni FB, Nathan N, Ziegler EE, Lubetzky R, Mandel D. The Use of Multinutrient Human Milk Fortifiers in Preterm Infants. *Clin Perinatol* [Internet]. 2017 [citado 8 de febrero de 2019];44:173–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510816301099>
64. Saila O. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. 2017;317.
65. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 2017 [citado 16 de febrero de 2019];139:e20162045. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2016-2045>
66. Sociedad Española de Neonatología (SENeo). Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1500 g o menor de 32 semanas de gestación. Madrid, España: Con la colaboración de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y la Red de Salud Materno Infantil y Desarrollo (red SAMID); 2017.
67. Chauhan SS, Sarkar PD, Bhimte B. Prematurity and Related Biochemical Outcomes: Study of Bone Mineralization and Renal Function Parameters in Preterm Infants. *Biochem Res Int* [Internet]. 2011 [citado 22 de julio de 2018];2011:1–4. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/bri/2011/740370/>