

Concentraciones de calcio y de marcadores de remodelamiento óseo en sangre de cordón umbilical y en orina del recién nacido en el parto

A. de Toro Salas^a, J.L. Dueñas Díez^a y E. de Jaime Revuelta^b

Servicios de ^aGinecología y ^bPediatría. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 290-296)

Objetivo

Evaluar las concentraciones de calcio, fósforo, paratormona (PTH), osteocalcina y fosfatasa alcalina en sangre de cordón umbilical y de las piridinolinas urinarias junto con el cálculo del cociente piridinolinas/creatinina, con el fin de estimar, indirectamente, el proceso de remodelamiento óseo fetal, comparando los valores de estos marcadores con los obtenidos de la madre durante el parto y el tercer trimestre de gestación.

Pacientes y métodos

Se estudiaron los valores séricos de calcio, fósforo, PTH, osteocalcina, fosfatasa alcalina y de piridinolinas en orina, y se procedió al cálculo del cociente piridinolinas/creatinina en 38 gestantes normales durante los últimos 2 meses de gestación y durante el parto. Se obtuvieron muestras de sangre de la vena umbilical durante el período del alumbramiento, y de orina de los mismos recién nacidos en las primeras 24 h puerperales para determinar estos parámetros.

Resultados

El valor del calcio en la sangre de cordón fue superior al obtenido en sangre materna durante el parto. Las concentraciones de PTH en sangre de cordón fueron muy inferiores a las obtenidas en sangre materna, las de fosfatasa alcalina fueron similares y las de osteocalcina, superiores. El valor medio de las piridinolinas en orina del recién nacido fue muy superior a los obtenidos en la madre durante el tercer trimestre del embarazo y en el parto.

Conclusión

El recién nacido es hipercalcémico respecto a la madre en el momento del parto y presenta un estado de hipoparatiroidismo relativo. En general, los marcadores de remodelamiento óseo presentan unos valores más elevados en el recién nacido que en la madre, mostrando una alta tasa de remodelamiento óseo.

Palabras clave:

Osteocalcina. Piridinolinas. Gestación. Parto. Cordón umbilical.

CONCENTRATIONS OF CALCIUM AND BONE REMODELING BIOMARKERS IN UMBILICAL CORD BLOOD AND URINE OF NEWBORN INFANTS DURING DELIVERY

Objective

To evaluate calcium, phosphorus, parathormone (PTH), osteocalcin, and alkaline phosphatase concentrations in cord blood, pyridinoline concentrations in urine, and the pyridinoline/creatinine ratio in order to indirectly assess late bone remodeling in the newborn by comparing concentrations of these substances with those in the mother during the third trimester and delivery.

Patients and methods

Calcium, phosphorus, PTH, osteocalcin, and alkaline phosphatase levels in cord blood, pyridinolines in urine and the pyridinoline/creatinine ratio were evaluated in 38 healthy pregnant women during the last two months of pregnancy and during delivery. To determine concentrations of these substances, samples from vein umbilical cord blood were obtained immediately after birth and urine samples were obtained from the neonates within 24 hours of delivery.

Results

The mean calcium concentration in cord blood was higher than maternal values during delivery. Concentrations of PTH in cord blood were much lower than those in maternal blood during pregnancy, alkaline phosphatase levels were similar, and osteocalcin levels were higher. Mean urine pyridinoline concentrations in the neonates

Correspondencia: Dr. A. de Toro Salas.
Ximénez de Enciso, 22, 1º B. 41004 Sevilla.
Correo electrónico: med009753@nacom.es

Recibido en mayo de 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2001.

were much higher than those in the mother during the third trimester and delivery.

Conclusion

During delivery newborn infants are hypercalcemic compared with their mothers, presenting a state of relative hypoparathyroidism. Concentrations of remodeling biomarkers are higher in the newborn than in the mother, revealing a higher rate of bone turnover in the fetus.

Key words:

Osteocalcin. Pyridinolines. Pregnancy. Delivery. Umbilical cord.

INTRODUCCIÓN

En circunstancias normales, el feto es hipercalcémico respecto a la madre. Siddharth et al¹ han descrito un sistema de transporte activo de calcio en las microvellosidades del sincitiotrofoblasto que podría explicar el hecho de que durante el tercer trimestre de la gestación la sangre de cordón umbilical sea más rica en calcio que la materna. Care² y Pike et al³ han otorgado a la vitamina D un importante papel como mediadora de este transporte, aunque Bromagge et al⁴ encuentran pruebas de lo contrario. Lo que en la actualidad no ofrece ninguna duda es la existencia de un transporte continuo de calcio desde la madre hacia el feto que se incrementa de manera significativa durante el último trimestre de la gestación. De los 20-30 g de calcio del recién nacido, el 80 % (120-150 mg/día) lo adquiere en este período final. Esto supone, en particular para la madre, una aceleración en el proceso de remodelamiento óseo con importantes variaciones de las hormonas y de las proteínas relacionadas, respecto a la situación existente fuera de la gestación⁵⁻⁷.

Las elevadas concentraciones de calcio existentes en el período fetal y neonatal inmediato contrastan con el riesgo de hipocalcemia neonatal que podría inducir el mayor requerimiento materno de este catión para mantener la contractilidad uterina, y la interrupción brusca del aporte de calcio durante el proceso del parto tras el desprendimiento placentario⁸. En este juego de equilibrios y modificaciones bruscas de situaciones, la paratormona (PTH), hormona que no atraviesa la barrera placentaria⁹, y que está prácticamente ausente de la sangre fetal^{10,11}, debe asumir la regulación de la homeostasis del calcio en el recién nacido al detectarse en éste unos valores de esta hormona similares a los de la madre¹²⁻¹⁴.

Se han realizado algunos estudios sobre marcadores subrogados del metabolismo óseo del recién nacido, la mayor parte de ellos en recién nacidos pretérmino^{12,15} o en fases avanzadas del período neonatal^{13,16}. Por el contrario, son muy escasos los estudios realizados en el momento del parto¹⁴ o durante las primeras horas de vida del recién nacido. El importante incremento en los valores séricos y urinarios de estos marcadores durante el tercer trimestre de gestación^{17,18} y el incremento de la re-

sorción ósea materna^{19,20}, junto con la ausencia de datos en la bibliografía que evalúen de forma global y comparativa el remodelamiento óseo materno y del recién nacido en el momento del parto, llevó a diseñar este proyecto de investigación.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio, realizado de manera prospectiva y descriptiva, incluye a 38 gestantes que acudieron al Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Macarena de Sevilla para el control de su embarazo. El período de inclusión comenzó en noviembre de 1995, y el seguimiento finalizó en abril de 1998. Se excluyeron de la muestra las mujeres que presentaban alguna enfermedad durante el embarazo o antes de la gestación y aquellas que habían empleado anticonceptivos orales durante los 6 meses previos al embarazo. También se excluyeron aquellas gestantes que utilizaron suplementos de calcio durante la gestación actual. Se analizaron muestras de sangre y orina a las 32-36 y 36-40 semanas cuya media global computa el resultado del tercer trimestre, y durante el parto, momento en el que se tomaron muestras de la sangre materna y de cordón umbilical. La orina materna se obtuvo mediante sondaje vesical y mediante bolsa la del recién nacido antes de transcurridas 24 h desde el nacimiento. Todas las mujeres autorizaron, mediante consentimiento informado, su inclusión en el estudio. En cada muestra de sangre se determinaron los valores plasmáticos de calcio total, fósforo, PTH, fosfatasa alcalina y osteocalcina, y en orina, las piridinolinas y la creatinina, realizándose el cociente piridinolinas/creatinina.

La edad media de las gestantes, en el momento de su inclusión en el estudio, fue de $28,947 \pm 4,033$ años, el número medio de gestaciones de $1,684 \pm 0,739$ (límites, de 1 a 3 embarazos) y la edad gestacional en el momento del parto, de $280,132 \pm 10,052$ días. El parto evolucionó por vía vaginal en el 84,3% de los casos y se practicó cesárea en el resto (15,7%). El peso medio de los recién nacidos fue de $3,370 \pm 263$ g. La puntuación media en el test de Apgar al minuto fue de $7,842 \pm 2,308$ y a los 5 min, de $9,605 \pm 0,887$. El 58,3% de los recién nacidos eran hembras.

Las determinaciones séricas de calcio y fósforo se realizaron en un BM/Hitachi, con un coeficiente de variación interensayo inferior al 10%. El calcio se analizó mediante el método de la o-cresolftaleína-complexona. La PTH en el suero se analizó en el Immulite Automated Analyzer[®] mediante quimioluminiscencia tras una enzima inmunanálisis (Immulite[®] Intact PTH) en suero y plasma con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). El sistema utiliza anticuerpos policlonales anti-PTH purificados en una fase sólida de poliestireno. La osteocalcina sérica se analizó mediante inmunanálisis (Novocalcin[®]), que detecta la osteocalcina intacta mediante anticuerpos monoclonales anti-osteocalcina de ratón. La fosfatasa alcalina total se

analizó dentro de la batería de la bioquímica general en el BM/Hitachi 917 mediante un test con p-nitrofenilfosfato y agua. Las D-piridinolinas en orina se analizaron en el Immulite Automated Analyzer® mediante quimioluminiscencia tras una enzima inmunoanálisis. Los resultados de las D-piridinolinas obtenidos con el Immulite® se normalizaron para la concentración urinaria de creatinina, con objeto de corregir las variaciones de flujo urinario.

Los datos se almacenaron para su estudio estadístico en una base de datos confeccionada en el programa DBaseV para Windows 95 y se analizaron con los programas Epi-Info y SPSS-PC + mediante comparaciones de medias con el test de la ji-cuadrado (χ^2) y de variancias con el test ANOVA, cuando los datos se distribuían normalmente. Si esto no ocurría se aplicaba el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (de una vía ANOVA). El nivel de significación seleccionado fue del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

El valor medio del calcio en la sangre de cordón fue de $9,455 \pm 3,967$ (límites, 0,1-12,3 mg/dl). Este valor es superior a los valores medios de la calcemia materna en el tercer trimestre ($8,923 \pm 0,327$ mg/dl) y durante el parto ($7,55 \pm 3,63$ mg/dl) aunque sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 1). Se ha observado una correlación positiva entre los valores de calcio en sangre de cordón y los del último control (36-40 semanas) del embarazo ($R = 0,98$).

El valor medio del fósforo en la sangre de cordón fue de $6,105 \pm 1,303$ mg/dl (límites, 4,6-10,5 mg/dl). Este ion, en el recién nacido, presenta unos valores muy superiores a los observados en la madre durante el parto ($3,852 \pm 0,735$ mg/dl) y en el tercer trimestre de la gestación ($3,733 \pm 0,548$ mg/dl), y existe una correlación positiva ($R = 0,60$) entre ellos, aunque sólo presenta diferencias significativas con los valores del control de las 32-36 semanas ($p < 0,03$). Por otra parte, se aprecia una correlación positiva con los valores de PTH ($R = 0,69$), y negativa con los de fosfatasa alcalina ($R = -0,61$), en el tercer trimestre.

El valor de la PTH en la sangre de cordón en nuestro estudio fue de $6,162 \pm 16,406$ pg/ml con un rango muy

amplio (1-81,8 pg/ml). Este valor es muy inferior al valor medio de la PTH materna en el parto ($21,345 \pm 13,416$ pg/ml) y en el tercer trimestre ($32,537 \pm 16,568$ pg/ml), aunque sin diferencias significativas (fig. 1). Los valores de PTH en la sangre umbilical se correlacionan positivamente con los valores de las piridinolinas maternas en orina en el tercer trimestre ($R = 0,65$). Por el contrario, no se ha encontrado ninguna relación significativa entre los valores de PTH y los del calcio en el cordón umbilical.

La fosfatasa alcalina en la sangre de cordón presentó unos valores medios de $226,882 \pm 199,247$ U/l, con un rango muy amplio (4-645 U/l). Este valor es similar al presentado por la madre en el parto ($225,741 \pm 125,874$ U/l), y ligeramente inferior a los del tercer trimestre del embarazo ($292,896 \pm 87,527$ U/l). No se encontraron diferencias significativas con los valores en el parto, aunque sí con los globales del tercer trimestre ($p < 0,000$). Probablemente esto indique un gran estado metabólico que implica al hueso fetal, que es muy superior a todos los encontrados en la madre en la gestación. Los valores de la fosfatasa alcalina en la sangre de cordón umbilical se correlacionan débilmente con los valores del índice de Apgar al minuto ($R = 0,50$), a los cinco ($R = 0,51$), y a los 10 min ($R = 0,50$).

La osteocalcina alcanza una concentración media en la sangre de cordón umbilical de $6,586 \pm 3,928$ ng/ml (límites, 1,2-15,7 ng/ml). Este valor es ligeramente superior al del parto ($4,649 \pm 2,555$ ng/ml) y similar al del tercer trimestre de la gestación ($7,314 \pm 9,241$ ng/ml) (fig. 2). No se observan diferencias significativas con ninguno de los períodos maternos analizados.

El valor medio de piridinolinas en orina del recién nacido fue de $217,687 \pm 145,062$ nM (límites, 17,2-492 nM). Este valor es muy superior al del tercer trimestre en la gestación ($108,937 \pm 75,226$ nM) y al del parto ($115,603 \pm 86,656$ nM), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, se observa la existencia de correlaciones positivas entre este parámetro de resorción ósea, con los valores del cociente piridinolinas/creatinina en orina del recién nacido ($R = 0,58$), y, negativas, con los valores de calcio sérico neonatal ($R = -0,78$). De esta manera se deduce que

TABLA 1. Valores séricos de calcio, paratormona, fosfatasa alcalina y osteocalcina en el cordón umbilical y la sangre periférica materna durante el último período del embarazo y en el parto, y urinarios de las piridinolinas (n = 38)

	Recién nacido	Parto	32-36 semanas	36-40 semanas	Tercer trimestre
Calcio (mg/ml)	$9,455 \pm 3,967$	$7,55 \pm 3,63$	$8,842 \pm 0,355$	$9,018 \pm 0,3$	$8,923 \pm 0,327$
Fósforo (mg/ml)	$6,105 \pm 1,303$	$3,852 \pm 0,735$	$3,641 \pm 0,505^*$	$3,837 \pm 0,591$	$3,733 \pm 0,548$
PTH (pg/ml)	$6,162 \pm 16,406$	$21,345 \pm 13,416$	$32,2 \pm 14,051$	$32,929 \pm 19,407$	$32,537 \pm 16,568$
Fosfatasa alcalina (U/l)	$226,882 \pm 199,247$	$225,741 \pm 125,874$	$255,259 \pm 62,228$	$336,727 \pm 92,988$	$292,896 \pm 87,52^*$
Osteocalcina (ng/ml)	$6,586 \pm 3,928$	$4,649 \pm 2,555$	$8,73 \pm 12,481$	$5,74 \pm 2,162$	$7,314 \pm 9,244$
Piridinolinas (nM)	$217,687 \pm 145,062$	$115,603 \pm 86,656$	$110,12 \pm 81,559$	$107,486 \pm 68,617$	$108,937 \pm 75,264$
Cociente piridinolinas/creatinina (nM/mM)	$31,68 \pm 14,372$	$11,344 \pm 5,994$	$15,926 \pm 7,058$	$15,605 \pm 8,811$	$15,592 \pm 7,833$

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).
PTH: paratormona.

Figura 1. Valores medios de paratormona en sangre de cordón umbilical y maternos durante el tercer trimestre y en el parto ($\bar{X} \pm DE$).

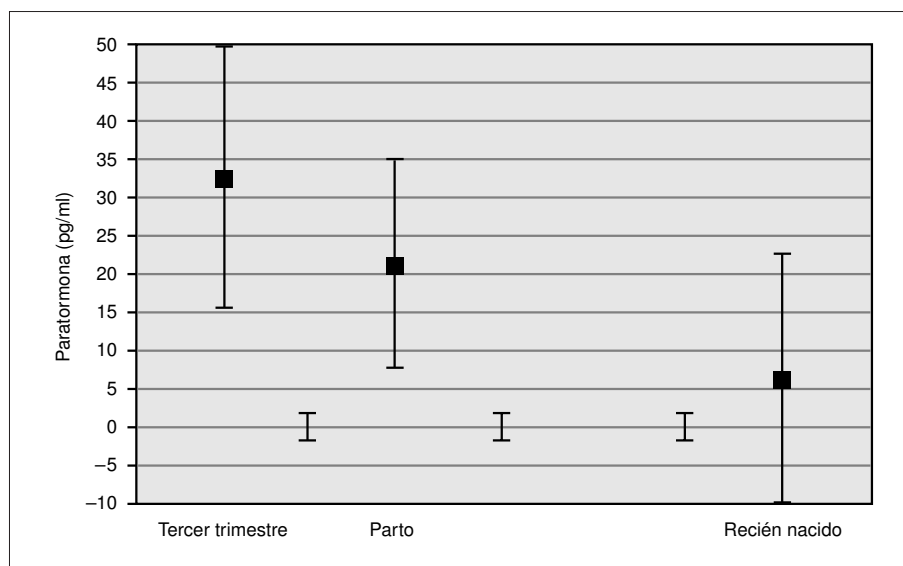
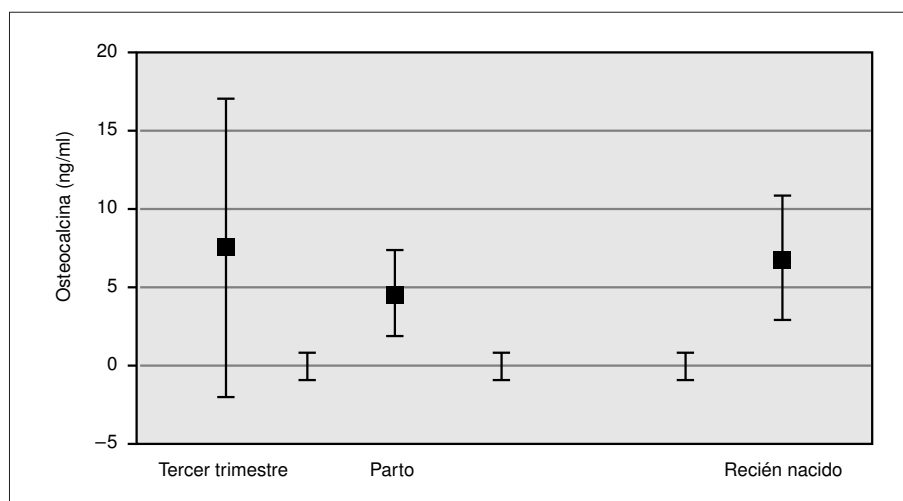


Figura 2. Valores medios de osteocalcina en sangre de cordón umbilical y maternos durante el tercer trimestre y en el parto ($\bar{X} \pm DE$).



a mayor eliminación de enlaces del colágeno, menor es la calcemia en el recién nacido. Esto puede resultar paradójico, debido a que la resorción ósea excesiva debe provocar un incremento del calcio circulante. Probablemente se compense con un incremento en la resorción ósea, aunque no se hallaron correlaciones significativas ni con la osteocalcina, ni con la fosfatasa alcalina. Existe correlación con algunos parámetros como con la PTH ($R = 0,62$), el fósforo ($R = -0,58$), las proteínas totales ($R = -0,78$), la osteocalcina ($R = -0,63$) y el cociente piridinolinas/creatinina ($R = -0,68$) durante el tercer trimestre de la gestación.

El valor medio del cociente piridinolinas/creatinina en orina del recién nacido fue de $31,68 \pm 14,372$ nM/mM (límites, 8,2-55,5 nM/mM (fig. 3)). Este valor es dos veces superior al presentado por la madre en el tercer trimestre ($15,592 \pm 7,833$ nM/mM), y muy superior a los valores del parto ($11,344 \pm 5,994$ nM/mM), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Se ha observado la existencia

de correlación entre este cociente y los valores de calcio ($R = -0,61$), y de las piridinolinas ($R = 0,58$) en el recién nacido, así como con algunos parámetros en el tercer trimestre, como con la PTH ($R = 0,65$), el calcio ($R = -0,90$) y el fósforo ($R = -0,61$). Por último, se han detectado correlaciones con los valores del fósforo en el parto ($R = -0,87$).

DISCUSIÓN

El feto es hipercalcémico respecto de la madre. El valor de la calcemia fetal es superior a los valores maternos en el parto. Nuestros resultados en relación con la calcemia fetal son similares a los rubricados por Saxe et al²¹, quienes han detectado diferencias significativas con respecto a los valores maternos, lo cual confirma que el gradiente transplacentario fetomaterno obliga a la existencia de un transporte activo. En este sentido, Handwerker et al²² hablan de una situación hipercalcémica fetal respecto a valores estables de calcio iónico maternos en el parto.

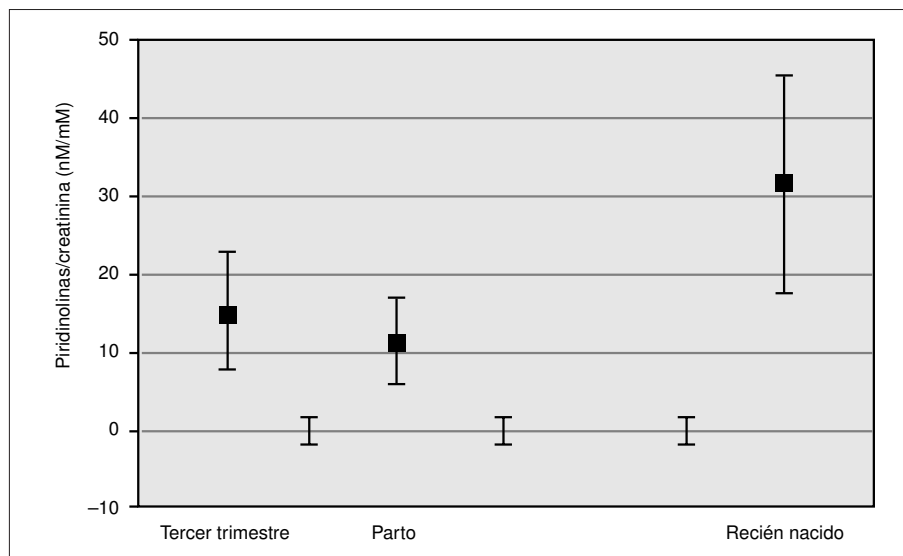


Figura 3. Valores medios del cociente piridinolinas/creatinina en orina materna durante el tercer trimestre y en el parto y en la orina del recién nacido ($\bar{X} \pm DE$).

Nuestros resultados muestran valores muy bajos y, en algunos casos, indetectables, de PTH en la sangre del cordón umbilical en el parto, probablemente porque esta hormona no participa en el transporte activo transplacentario del calcio. Hoy día se sabe que ni la PTH materna, ni otras hormonas responsables del metabolismo óseo, atraviesan la barrera placentaria. Este hecho, junto a la hipercalcemia fetal descrita con anterioridad, hace que los valores de la PTH fetal sean muy bajos y, probablemente, procedentes de las glándulas paratiroides fetales, ya que las concentraciones elevadas de calcio sérico inducen un retrocontrol negativo en estas glándulas. A pesar de todo ello, el cese del flujo placentario durante el parto disminuye bruscamente el aporte de calcio al feto, lo que podría inducir una situación de hipocalcemia aguda neonatal. Esta situación debe regularla el propio feto, al igual que las deficiencias de vitamina D o de calcio maternos. En una revisión de Pitkin⁵, este autor encuentra varios estudios en los que los valores de PTH son indetectables^{10,11,23}, pero también otros^{12,13} en los que se detectan concentraciones parecidas a las maternas. El autor atribuye estas diferencias a la existencia de concentraciones superiores de PTH en la sangre venosa del cordón, respecto a la arterial. Otra explicación sería el establecimiento de un nuevo *set point* de regulación en el feto, sometido a una hipercalcemia crónica. Por último, algunos autores^{24,25} postulan que es el péptido relacionado con la PTH (PTHrP) el encargado de la difusión placentaria del calcio mediante una acción paracrina en la propia placenta, con concentraciones elevadas en sangre materna y en sangre de cordón umbilical, y de la regulación de la calcemia fetal junto con la PTH del propio feto.

Los valores de fosfatasa alcalina en la sangre de cordón umbilical son similares a los valores maternos en el parto y muy inferiores a los encontrados en la sangre ma-

terna durante el tercer trimestre. Las diferencias entre todos estos valores son significativas, aunque existe una gran variabilidad entre ellos. Una de las isoenzimas que participan en la determinación, la fosfatasa alcalina de origen placentario, desaparece en el momento del parto, lo que puede ser uno de los motivos de esa disminución. El otro marcador analizado en nuestro estudio, y más específico del proceso de formación ósea, la osteocalcina, se encuentra en valores ligeramente superiores a los del parto y muy inferiores a los del tercer trimestre de la madre.

El feto deposita en su esqueleto hasta 200 mg/día de calcio durante el tercer trimestre²⁶, hecho relativamente independiente de la ingesta y de los valores de calcio maternos²⁷. No se ha encontrado ninguna referencia bibliográfica previa para los valores de la fosfatasa alcalina total en sangre de cordón de fetos normales, producto de embarazos normales, aunque existen trabajos donde se describe una disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina en los fetos pretérmino o inmaduros^{28,29}, con valores superiores a los de la sangre materna en el momento del parto, y en embarazos con resultado perinatal anómalo^{30,31}.

Nuestros resultados coinciden con los de Alatas et al³², Verhaeghe et al³³ en modelos animales y Pittard et al²⁸ en recién nacidos pretérmino, quienes comunican que los valores de osteocalcina de la madre durante el parto, son inferiores a los del recién nacido en la sangre de cordón y a los del tercer trimestre. En los fetos pretérmino de peso adecuado para la edad gestacional, se encuentran valores superiores de osteocalcina respecto a los observados en fetos a término de peso adecuado^{34,35}. Otros autores^{36,37} describen ascensos selectivos de la osteocalcina en los períodos de mayor acumulación de mineral óseo, como en la pubertad, en la vida fetal tardía y en el parto, y valores inferiores en embarazadas diabéticas y en sus recién nacidos, aunque con los mismos patrones de evolución, ya sea durante el embarazo o en el parto.

Los valores de piridinolinas urinarias y del cociente piridinolinas/creatinina en el recién nacido son, en nuestra experiencia, muy superiores a los encontrados durante el tercer trimestre y en el parto. Estos resultados son similares a los publicados por Yasumizu y Kato³⁸, quienes explican estas diferencias por un incremento del remodelamiento fetal, independiente del materno. Esto demuestra el elevado índice de resorción existente en el hueso del recién nacido, con una alta tasa de excreción de enlaces del colágeno. Se encuentra una clara correlación entre el valor de piridinolinas y su cociente con la creatinina, con lo que la excreción fetal de estos enlaces y la tasa de filtración glomerular fetal se ajustan. En este sentido, Tsukahara et al³⁹ tampoco encuentran afectación de la excreción renal fetal para estos enlaces, y tampoco describen relaciones significativas entre éstos y los valores de la osteocalcina sérica. Por otra parte, detectamos una correlación negativa con el calcio en sangre de cordón de manera que, a más excreción de enlaces del colágeno, menos calcio sérico en el recién nacido, lo cual podría explicarse aduciendo la necesidad que tiene el esqueleto fetal de incorporar calcio, de modo que la resorción ósea se encuentra también aumentada. Namgung et al⁴⁰ han correlacionado la excreción de estos enlaces con la masa ósea, y con las concentraciones de calcio sérico en sangre de cordón, y encuentran diferencias estacionales del contenido mineral óseo, menor en los fetos nacidos en invierno. Al igual que en nuestro trabajo, estos autores³⁸ encuentran correlaciones negativas con los valores del calcio. Otro estudio reciente⁴¹ no encuentra diferencias entre los marcadores de remodelamiento óseo, como los enlaces del colágeno, entre los fetos a término y los pretérmino, así como tampoco⁴² se detectan diferencias en la excreción de enlaces del colágeno entre fetos de PAEG y de bajo peso para la edad gestacional, proponiendo como motivo de su menor densidad ósea, el déficit de aporte de minerales, y no el desajuste en la capacidad de remodelamiento óseo.

En general, en el recién nacido los valores de calcio son superiores a los maternos junto a otros de PTH indetectables o disminuidos, es decir, una situación de hipoparatiroidismo fisiológico. Este calcio sérico debe proceder del aporte materno a través de la placenta, ya sea contra gradiente, mediante el transporte activo o por difusión pasiva y se aporta al hueso gracias al ambiente hiperestrogénico y a la acción de la calcitonina fetal, también aumentada. El proceso de crecimiento óseo es un *continuum* en el que la formación y la resorción están acopladas. Ambos procesos están muy acelerados en el feto, como se deduce de los valores elevados tanto de los marcadores de formación, como de los de resorción óseas. La osteocalcina y la fosfatasa alcalina séricas y las piridinolinas urinarias se encuentran elevadas. Todos estos productos son independientes de los maternos y están producidos por el propio feto.

BIBLIOGRAFÍA

- Siddharth G, Kamath LK, Kelley AF, Smith F, Smith CH. Transport and binding in calcium uptake by microvillous membrane of human placenta. *Am J Physiol* 1992; 262: C789-C794.
- Care AD. Calcium homeostasis in the fetus. *J Dev Physiol* 1980; 2: 85-99.
- Pike JW, Gooze LL, Haussler MR. Biochemical evidence for 1-25-dihydroxyvitamin-D receptor macromolecules in parathyroid, pancreatic, pituitary, and placental tissues. *Life Sci* 1980; 26: 407-414.
- Bromagge R, DeLuca H. Placental transport of calcium and phosphorus is not regulated by vitamin D. *Am J Physiol* 1984; 246: F526-F529.
- Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 99-109.
- Fisher GJ, Kelley LK, Smith CH. ATP-dependent calcium transport across basal plasma membranes of human placental trophoblast. *Am J Physiol* 1987; 252: C38-C46.
- Allen LH. Calcium bioavailability and abortion: a review. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 783-808.
- Santamaría R, García F, Cabero L, Mújica I. Modificaciones de diversos parámetros de función renal durante el parto. *Prog Obstet Gin* 1993; 36: 118-127.
- Fujisawa Y, Kida K, Terada K, Hirai N, Yamashita K. Transient late neonatal hypocalcemia with high serum parathyroid hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 433-436.
- Wieland P, Fisher JA, Treschel U. Perinatal parathyroid hormone, vitamin D metabolites, and calcitonin in man. *Am J Physiol* 1980; 239: E385-E390.
- Hillman LS, Rojanasathit S, Slatopolsky E, Haddad JG. Serial measurement of serum calcium, magnesium, parathyroid hormone, calcitonin, and 25-OHD in premature and term infants during the first week of life. *Pediatr Res* 1977; 11: 739-744.
- Delvin EE, Glorieux FH, Salle BL, David L, Varenne JP. Control of vitamin D metabolism in preterm infants: feto-maternal relationships. *Arch Dis Child* 1982; 57: 754-757.
- Pitkin RM, Cruikshank DP, Schaubberger CW, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Fetal calcitropic hormones and neonatal calcium homeostasis. *Pediatrics* 1980; 66: 77-82.
- Hirota Y, Miyakawa I, Anai T. Parathyroid hormone-related protein levels in maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 702-706.
- Hillman LS, Hoff N, Walgate J, Haddad JG. Serum calcitonin concentrations in premature infants during the first 12 weeks of life. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 470-473.
- Hillman LS, Haddad JG. Perinatal vitamin D metabolism. III Factors influencing late gestational human serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 125: 196-200.
- Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira EN. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 514-523.
- Urena P, De Vernejoul MC, Ang KS, Ferreira A, Hruby M. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 506-512.
- Zhou LS, Zhang GF, Zheng MC. Bone metabolism in pregnant women. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1994; 29: 157-158.
- Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, Dryburgh FJ, Logue FC, Jenkins A et al. Changes in calcitropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 369-374.

21. Saxe A, Dean S, Gibson G, Pandian MR, Levy J. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in venous umbilical cord blood of healthy neonates. *J Perinat Med* 1997; 25: 288-291.
22. Handwerker SM, Altura BT, Jones KY, Altura BM. Maternal-fetal transfer of ionized serum magnesium during the stress of labor and delivery: a human study. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 376-381.
23. Root A, Gruskin A, Reber RM, Stopa A, Duckett G. Serum concentrations of parathyroid hormone in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 1974; 85: 329-336.
24. Hirota Y, Miyakawa I, Anai T. Parathyroid hormone-related protein levels in maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 702-706.
25. Bucht E, Topping O, Rian E, Granberg B, Bremme K, Rong H. Midmolecular parathyroid hormone-related peptide in serum during pregnancy, lactation and in umbilical cord blood. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 438-443.
26. Prentice A. Maternal calcium requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (Suppl): 477-483.
27. Raman L, Rajalakshmi K, Krishnamashari KAVR, Sastry G. Effect of calcium supplementation to undernourished mothers during pregnancy on the bone density of the neonates. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 466-469.
28. Pittard WB 3d, Geddes KM, Hulsey TC, Hollis BW. Osteocalcin, skeletal alkaline phosphatase, and bone mineral content in very low birth weight infants: a longitudinal assessment. *Pediatr Res* 1992; 31: 181-185.
29. Chen JY, Ling UP, Chiang WL, Liu CB, Chanlai SP. Total body bone mineral content in small-for-gestational-age, appropriate-for-gestational-age, large-for-gestational-age term infants and appropriate-for-gestational-age preterm infants. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1995; 56: 109-114.
30. Ozono K, Yamagata M, Michigami T, Nakajima S, Sakai N, Cai G et al. Identification of novel missense mutations (Phe310Leu and Gly439Arg) in a neonatal case of hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4458-4461.
31. Koo WW, Succop P, Hambidge KM. Serum alkaline phosphatase and serum zinc concentrations in preterm infants with rickets and fractures. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1342-1345.
32. Alatas O, Ozalp P, Inal M, Tekin B, Alatas E, Colak O. Osteocalcin metabolism in late fetal life: fetal and maternal osteocalcin levels. *Clin Chim Acta* 1995; 239: 179-183.
33. Verhaeghe J, Allewaert K, Van Herck E, Van Bree R, Van Assche FA, Bouillon R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and osteocalcin in maternal and fetal guinea pigs. *Bone Miner* 1994; 26: 261-273.
34. Delmas PD, Glorieux FH, Delvin EE, Salle BL, Melki I. Perinatal serum bone Gla-protein and vitamin D metabolites in preterm and fullterm neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 588-591.
35. Fiore CE, Di Stefano G, Romeo M, Malatino LS, Grimaldi DR, Foti R. Calcium-induced serum Bone Gla Protein variations in preterm newborns. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 443-446.
36. Martinez ME, Catalan P, Lisbona A, Sanchez-Cabezudo MJ, Pallardo F, Jans I et al. Serum osteocalcin concentrations in diabetic pregnant women and their newborns. *Horm Metab Res* 1994; 26: 338-342.
37. Verhaeghe J, Vouillon R, Van Herck E. Umbilical cord osteocalcin in normal pregnancies and pregnancies complicated by fetal growth retardation or diabetes mellitus. *Biol Neonate* 1995; 68: 377-383.
38. Yasumizu T, Kato J. Concentrations of serum markers of type I collagen synthesis and degradation and serum osteocalcin in maternal and umbilical circulation. *Endocr J* 1996; 43: 191-195.
39. Tsukahara H, Takeuchi M, Fujisawa K, Miura M, Hata K, Yamamoto K et al. High-turnover osteopenia in preterm infants: determination of urinary pyridinium cross-links of collagen. *Metabolism* 1998; 47: 333-335.
40. Namgung R, Tsang RC, Lee C, Han DG, Ho ML, Sierra RI. Low total body bone mineral content and high bone resorption in Korean winter-born versus summer-born newborn infants. *J Pediatr* 1998; 132: 421-425.
41. Naylor KE, Eastell R, Shattuck KE, Alfrey AC, Klein GL. Bone turnover in preterm infants. *Pediatr Res* 1999; 45: 363-366.
42. Namgung R, Tsang RC, Sierra RI, Ho ML. Normal serum indices of bone collagen biosynthesis and degradation in small for gestational age infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 224-228.