

# Mineralización ósea y fosfatasa alcalina ósea en recién nacidos: sus relaciones con la madurez y somatometría fetal

Bone mineralization and bone alkaline phosphatase in newborns: relationships with maturity and fetal somatometry

NARBONA, E.; MALDONADO, J. y MOLINA, J. A.

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Avda. de Madrid. s/n. 18012. Granada.

## RESUMEN

Se ha medido el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría de rayos X de doble energía, en el fémur izquierdo de 27 recién nacidos a término y 44 prematuros apropiados para la edad de gestación. Además, se evaluó la antropometría y los valores séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Los prematuros presentaron valores más bajos de calcio y fósforo ( $p < 0.05$ ) y más altos de fosfatasa alcalina ( $p < 0.01$ ). El CMO osciló entre 0.04 y 3.05 g y la DMO entre 0.26 y 0.81 g/cm<sup>2</sup>. Los prematuros presentaron valores más bajos de CMO y DMO ( $p < 0.01$ ) que los nacidos a término. El CMO se correlacionó con la fosforemia ( $r = 0.23$ ), las fosfatasa alcalina ( $r = -0.23$ ), la edad gestacional ( $r = 0.78$ ), el peso ( $r = 0.81$ ) y la longitud ( $r = 0.77$ ). La DMO se correlacionó con la edad gestacional ( $r = 0.64$ ), el peso ( $r = 0.61$ ) y la longitud ( $r = 0.59$ ). Los resultados muestran que la mineralización ósea depende directamente de la madurez fetal.

**Palabras clave:** Recién nacido. Mineralización ósea. Contenido mineral óseo. Densidad mineral ósea. Densitometría ósea.

## ABSTRACT

Bone mineral content (BMC) and bone mineral density (BMD) were measured by dual energy X-ray densitometry, on the left femur of 27 term and 44 premature appropriate-for-gestational-age infants. Anthropometric measurements, serum calcium and phosphorus concentrations, and alkaline phosphatase activity were also evaluated. Premature infants had lower serum calcium and phosphorus concentrations ( $p < 0.05$ ), and higher alkaline phosphatase activity ( $p < 0.01$ ) than term infants. Values ranged from 0.04 to 3.05 g for BMC and from 0.26 to 0.81 g/cm<sup>2</sup> for BMD at birth. Premature infants had lower BMC and BMD ( $p < 0.01$ ) than term infants. BMC correlated with serum phosphorus ( $r = 0.23$ ), alkaline phosphatase activity ( $r = -0.23$ ), gestational age ( $r = 0.78$ ), weight ( $r = 0.81$ ), and length ( $r = 0.77$ ). BMD correlated with gestational age ( $r = 0.64$ ), weight ( $r = 0.61$ ), and length ( $r = 0.59$ ). The study emphasizes the significant effect of gestational age on the bone mineralization.

**Key words:** Newborn. Bone mineralization. Bone mineral content. Bone mineral density. Bone densitometry.

Recibido: 28-11-96.

Aceptado: 16-12-96.

BIBLID [0004-2927(1996) 37:4; 1011-1018]

## INTRODUCCIÓN

Durante la vida intrauterina se produce una transferencia continua de calcio y fósforo de la madre al feto a través de la placenta, proporcionando cantidades suficientes de ambos elementos para cubrir las demandas de mineralización ósea. En el feto, el 80% de la mineralización ósea se produce en el tercer trimestre de gestación (1-4), por lo que el nacimiento pretérmino influiría de forma decisiva en un momento donde los requerimientos fosfocálcicos son mayores. Los recién nacidos prematuros afectados de enfermedad ósea metabólica (5) presentan anomalías óseas y del metabolismo mineral. La actividad plasmática de la fosfatasa alcalina es uno de los indicadores bioquímicos de formación ósea (6-7), y la medida de la actividad de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina es un índice aún más preciso de la actividad osteoblástica (8). Pero las técnicas densitométricas han demostrado ser el mejor método para estudiar el estado de la mineralización ósea en el recién nacido (9-11). Su empleo permitirá confeccionar estándares que posibiliten la detección precoz de osteopenia, a la vez que aportará datos precisos para un mejor conocimiento de las necesidades de calcio y fósforo para un desarrollo normal del neonato pretérmino.

El objetivo de este estudio ha sido analizar, en recién nacidos prematuros y a término, al nacimiento el estado de la mineralización ósea, los niveles séricos de calcio y fósforo, la actividad sérica de las fosfatasas alcalinas y si existen relaciones de las distintas variables entre sí y con la edad gestacional y los parámetros somatométricos (peso y talla). Los datos presentados han sido objeto de anteriores publicaciones (12-14).

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha llevado a cabo sobre 71 recién nacidos, 44 prematuros y 27 nacidos a término, todos ellos con peso, longitud y estado nutricional adecuados para la edad de gestación (15, 16) y libres de afecciones fetales o maternas durante la gestación. Los recién nacidos prematuros fueron subdivididos en dos grupos dependiendo de la edad gestacional (Tabla I). El estudio fue aprobado por el comité de investigación del centro. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los padres.

La edad gestacional se determinó por la fecha de la última regla y/o el método de Dubowitz (17). El peso se calculó mediante una balanza pesabebé

TABLA I.—Características de los grupos de recién nacidos

	< 31 semanas n=14	31-36 semanas n=30	> 37 semanas n=27
E.G. (sem.)	28.5 ± 1.1	32.7 ± 1.6	39.1 ± 1.1
Peso (g)	1375.4 ± 306.0	1729.6 ± 372.6	3291.8 ± 392.7
Longitud (cm)	40.6 ± 3.2	44.0 ± 2.8	51.5 ± 1.9
P. craneal (cm)	28.4 ± 2.4	30.5 ± 2.2	34.8 ± 1.2
Varón/mujer	7/7	16/14	17/10

Los datos se expresan como media ± DS. E.G.: Edad gestacional.

Secca con precisión de fracciones de 10 g. La longitud se obtuvo mediante un tallímetro horizontal Holtain Limited con precisión de fracciones de 0.5 cm. El perímetro craneal se midió con una cinta métrica inextensible, incluyendo el diámetro máximo occipito-frontal.

Las muestras sanguíneas para la determinación de calcio, fósforo y fosfatasa alcalinas, se obtuvieron de la vena umbilical. El calcio se determinó mediante fluorimetría (análizador Corning-940); el fósforo se analizó por espectrofotometría (Spectronic-70). La actividad total de la fosfatasa alcalina fue medida con un autoanálizador Hitachi-704, y la identificación de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina se realizó por el método Paragon de Beckman, utilizando kits Isopral (Beckman Instrument, Brea, California).

El contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) fueron medidos mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) (densitómetro Hologic QDR-1000, Hologic Inc., Waltham, MA, EEUU). La exploración se llevó a cabo en el fémur derecho y siguiendo una técnica previamente descrita (12).

Para el estudio estadístico de los resultados se utilizó el análisis de la varianza, comparación de medias por el método de Tukey, análisis de la regresión lineal y determinación del coeficiente de correlación.

## RESULTADOS

### Calcio y fósforo (Tabla II)

Valores menores cuanto menor es la edad gestacional, correlacionándose ésta tanto con la calcemia ( $r=0.28$ ,  $p<0.05$ ) como con la fosforemia ( $r=0.34$ ,  $p<0.01$ ).

### Fosfatasa alcalina (Tabla II)

Se observaron diferencias significativas entre los recién nacidos a térmi-

no y prematuros, siendo mayor el valor de la actividad sérica en estos últimos. De las isoenzimas de la fosfatasa alcalina sólo se detectó la presencia de las de origen óseo, observándose dos bandas (fracción ósea 1 y fracción ósea 2) con características electroforéticas y fisicoquímicas similares a la isoenzima ósea.

TABLA II.—Valores séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en sangre venosa umbilical.

	<31 semanas n=14	31-36 semanas n=30	>37 semanas n=27
Calcio (mg/dl)	9.36 ± 0.62	9.43 ± 0.73	9.88 ± 1.12*
Fósforo (mg/dl)	5.74 ± 1.00	6.24 ± 1.20	7.01 ± 1.35*
FAT (UI/l)	435.88 ± 147.46	411.14 ± 170.35	377.33 ± 164.56 <sup>+</sup>
FAO <sub>1</sub> (UI/l)	405.85 ± 129.81	393.61 ± 157.65	359.37 ± 153.88 <sup>+</sup>
FAO <sub>2</sub> (UI/l)	25.28 ± 24.82	22.27 ± 17.51	17.77 ± 20.18 <sup>+</sup>

Los datos se expresan como media ± DS.

FAT: Fosfatasa alcalina total

FAO<sub>1</sub>: Fracción 1 de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina

FAO<sub>2</sub>: Fracción 2 de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina

\* p<0.05 respecto de los grupos de menor edad gestacional

+ p<0.01 respecto de los grupos de menor edad gestacional

### Mineralización ósea (Tabla III)

Los valores de CMO y de DMO fueron significativamente superiores en los recién nacidos a término con respecto a ambos grupos de prematuros, siendo a su vez mayor en los prematuros de mayor edad gestacional. El CMO se correlacionó de forma lineal simple y directa con la edad gestacional ( $r=0.78$ ,  $p<0.01$ ), el peso ( $r=0.81$ ,  $p<0.01$ ), la longitud ( $r=0.77$ ,  $p<0.01$ ) y la fosforemia ( $r=0.23$ ,  $p<0.05$ ) y de forma inversa con la fosfatasa alcalina ( $r=-0.23$ ,  $p<0.05$ ). De igual forma, la DMO se correlacionó de forma lineal simple y directa con la edad de gestación ( $r=0.64$ ,  $p<0.01$ ), el peso ( $r=0.61$ ,  $p<0.01$ ) y la longitud ( $r=0.59$ ).

TABLA III.—Contenido (CMO) y densidad (DMO) mineral óseos en el momento del nacimiento

	<31 semanas n=14	31-36 semanas n=30	>37 semanas n=27
CMO (g)	0.643 ± 0.483 (0.04-1.55)	0.910 ± 0.322* (0.36-1.52)	1.987 ± 0.461* (0.81-3.05)
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.355 ± 0.074 (0.26-0.52)	0.407 ± 0.052* (0.33-0.50)	0.488 ± 0.049* (0.39-0.81)

Los valores se expresan como media ± DS (rango)

\* p<0.01 respecto de los grupos de menor edad gestacional

## DISCUSIÓN

Estudios previos llevados a cabo mediante diferentes técnicas densitométricas (9,11, 18-22) han comunicado resultados similares a los presentados en este trabajo: menor valor de los parámetros de mineralización ósea en los recién nacidos prematuros y la existencia de relación entre dichos parámetros con la edad gestacional y la somatometría del neonato, bien como una función curvilínea, definida por una ecuación exponencial (4, 23), o como una función lineal (20, 24) al igual que en nuestro caso. Es posible que los datos sobre mineralización pueden ser igual de bien descritos por una función lineal o curvilínea.

Estos resultados en relación con la mineralización ósea del recién nacido, están de acuerdo con los conocimientos que se tienen sobre la acreción mineral fetal. Se sabe que el feto acumula calcio y fósforo fundamentalmente en el último trimestre de la gestación (2, 25), acúmulo que lleva paralela una rápida mineralización (26), con un pico máximo de acreción mineral ósea entre las 34 y 36 semanas de gestación. De hecho, la calcemia y la fosforemia en sangre venosa umbilical es menor cuanto menor es la edad gestacional (5), tal y como hemos podido comprobar en nuestro estudio, y existe correlación entre calcemia y fosforemia con la madurez fetal (26-31).

Este incremento del calcio y del fósforo sanguíneos con el avance de la gestación, puede que sea necesario para adecuar el crecimiento óseo, ya que al final del embarazo descende la resorción ósea. Se ha comprobado que el fosfato estimula la formación de hueso y limita la resorción (32, 33), favoreciendo altos niveles del mismo la síntesis de colágeno y de matriz ósea como efecto independiente del ejercido sobre el depósito de calcio.

Las diferencias en la actividad de la fosfatasa alcalina en relación con la edad gestacional, posiblemente representen una respuesta de los osteoblastos a la necesidad de una rápida mineralización o una respuesta a una falta de sustrato. De hecho, la fosfatasa alcalina en sangre es considerada como una medida sensible y fiable de la actividad osteoblástica y del turnover óseo (8, 34), y se ha utilizado como control nutricional en los prematuros y como marcador de déficit de aporte mineral o de trastorno del metabolismo fosfocálcico en el periodo neonatal (5, 29, 35). Está descrito que la fosfatasa alcalina se correlaciona de forma inversa con el contenido y la densidad mineral óseas (13, 36, 37), y la alta actividad sérica en el prematuro probablemente indique un aumento de la movilización del calcio asociada con el desarrollo esquelético.

Otro hecho a tener en cuenta es si toda la fosfatasa alcalina medida es de origen óseo o no. Algunos autores (38, 39) han comunicado que el recién nacido prematuro tiene en sangre la isoenzima intestinal fetal, detectada incluso en algunos nacidos a término.

La isoenzima intestinal fetal tiene una movilidad electroforética y labili-

dad al calor similar a la isoenzima ósea. Nosotros hemos identificado dos bandas en la de origen óseo (fracciones 1 y 2), ya que sus características electrofonéticas y fisicoquímicas son similares a las de la isoenzima ósea. Además, ambas fracciones persisten hasta los 4 meses de vida postnatal (14), y Crofton (39) ha comunicado que no existe la isoenzima intestinal fetal en el recién nacido a término a las 6 semanas de vida y es muy baja en el prematuro a esa edad. Sin embargo, tanto en los neonatos a término como en los prematuros de nuestro estudio, persistían ambas bandas electroforéticas y en cantidades perfectamente cuantificables, por lo que la banda menor la identificamos como fracción ósea 2 y no como isoenzima intestinal fetal. Esta opinión coincide con la de otros autores (29, 40) que sólo reconocen también la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina como la única existente en los recién nacidos sanos, independientemente de la edad gestacional.

Es posible que la isoenzima intestinal fetal, que sí está presente en las heces del recién nacido, pueda detectarse en sangre cuando existan patologías que alteren la barrera intestinal (41, 42).

Se puede concluir, pues, que en el momento del nacimiento tanto la calcemia, la fosforemia y la actividad de la fosfatasa alcalina, como el contenido y la densidad mineral óseas, dependen directamente de la madurez fetal, y que sólo se detecta actividad de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) ZIEGLER, E., O'DONNELL, A., NELSON, S., FOMON, S. M.: "Body composition of the reference fetus". *Growth* (1976), **40**:329-341.
- (2) ROYER, P.: "Regulation hormonale du metabolisme du calcium (biologie et pathologie)". In: JOB, J.C., PIERSON, M. *Endocrinologie pediatrique et croissance* (1981), pp. 347, Flammarion, Paris.
- (3) GREER, F. R., TSANG, R. C.: "Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D. Requirements for the preterm infant". IN: TSANG R.C., DEKKER M. *Vitamin, minerals requirements in preterm infant* (1985), pp. 99-133, Marcel Dekker Inc., New York and Basel.
- (4) RYAN, S., CONGDON, P. J., JAMES, J. R., TRUSCOTT, J., HORSMAN, A.: "Mineral accretion in the human fetus". *Arch Dis Child* (1988), **63**:799-808.
- (5) MOLINA, J. A., BAYES, R., IBARRA, I., NARBONA, E.: "Raquitismo del prematuro. Pasado y presente". *Arch Pediatr* (1989), **40**:353-382.
- (6) MOSS, D. W.: "Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes". *Clin Biochem* (1987), **20**:225-230.
- (7) HYLDSTRUP, L., CLEMMENSEN, I., JENSEN, B. A., TRANSBOL, I.: "Non-invasive evaluation of bone formation: measurements of serum alkaline phosphatase, whole body retention of diphosphonate and serum osteocalcin in metabolic bone disorders and thyroid disease". *Scan J Clin Lab Invest* (1988), **48**:611-619.
- (8) LEUNG, K. S., FUNG, K. P., SHER, A. H. L., LI, C. K., LEE K. M.: "Plasma bone-specific alkaline phosphatase as an indicator of osteoblastic activity". *J Bone Joint Surg (Br)* (1993), **75-B**:288-292.