

## Valores de calcio y de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el momento del parto

A. de Toro Salas<sup>a</sup>, J.L. Dueñas Díez<sup>a</sup>, E. de Jaime Revuelta<sup>b</sup> y R. de Toro

<sup>a</sup>Servicio de Ginecología. Departamento de Obstetricia y Ginecología. <sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla. España.

### SUMMARY

**INTRODUCTION:** During delivery two situations are produced which can affect phosphocalcic metabolism, uterine contractions and placental detachment. Both acts cause alterations, which can modify levels of bone remodelling markers.

**PATIENTS AND METHODS:** During delivery 38 women with normal pregnancies had their levels of calcium, phosphorous, albumin and parathormone (PTH) measured, also total alkaline phosphatase, serum osteocalcine, and pyridolines and their ratio with urinary creatinine.

**RESULTS:** Total calcium levels were significantly inferior to those observed during pregnancy ( $p < 0.001$ ), whilst albumin, alkaline phosphatase, PTH, and osteocalcine did not have significant differences. The urinary pyridolines, exceptionally, had elevated values although these normalized if they were analysed in relation to creatinine.

**DISCUSSION:** The modifications of bone remodelling markers during delivery are produced more by the process of delivery than by changes in phosphocalcium metabolism.

### INTRODUCCIÓN

El parto supone una situación de estrés metabólico con cambios en el volumen plasmático, en la secreción neuroendocrina y en el flujo plasmático renal. Además, existe una mayor permisividad en el paso transplacentario y en la tasa de filtración glomerular. Es posible que sean todas estas modificaciones fisiológicas las que influyan en los valores séricos y urinarios

del calcio y de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo. Los valores elevados de todos estos marcadores durante el último tercio de la gestación<sup>1-5</sup> representan una alta tasa de formación y de reabsorción óseas debido a que, durante este período, el feto presenta sus mayores requerimientos y la madre realiza el mayor esfuerzo metabólico para asegurar el aporte de calcio. Este catión, por su parte, presenta fluctuaciones durante la gestación en su fracción total<sup>6,7</sup>. El calcio atraviesa la placenta en la gestación normal mediante mecanismos de difusión pasiva paracelular y de transporte activo transcelular<sup>8,9</sup>, que hacen al feto hipercalcémico respecto de la madre, sobre todo en el tercer trimestre gestacional<sup>10</sup>. La parathormona (PTH) intacta presenta valores estables a lo largo del período gestacional<sup>11,12</sup>, descartándose así la existencia de un hiperparatiroidismo fisiológico. Esta hormona no atraviesa la barrera placentaria<sup>13,14</sup>.

El parto se presenta en un contexto de alta tasa de remodelamiento óseo y aporta una nueva situación fisiológica global y local, con alteraciones en la difusión celular, en la producción de enzimas como la fosfatasa alcalina de origen placentario y en la necesidad de calcio para las contracciones uterinas<sup>15</sup>. El objetivo del presente estudio consiste en analizar la influencia que el parto ejerce sobre el calcio, la PTH y sobre los valores de los marcadores de remodelamiento óseo en la sangre y en la orina maternas.

### PACIENTES Y MÉTODO

El estudio, realizado de manera descriptiva, incluye a 38 gestantes normales que acudieron al Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Macarena de Sevilla, en pródromos o trabajo de parto. Se excluyó de la muestra a las mujeres que presentaban alguna enfermedad du-

Aceptado para su publicación el 30 de marzo de 2001.

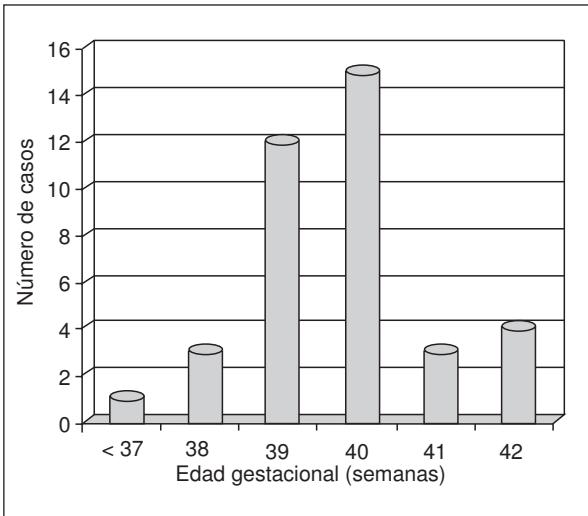


Fig. 1. Distribución de las mujeres según la edad gestacional en el parto.

rante el embarazo en curso, o antes de la gestación y a aquellas que habían empleado anticonceptivos orales en los 6 meses previos al embarazo. Los controles se realizaron durante el parto, cuando la gestante contaba con 2 cm o más de dilatación cervical y 3-4 contracciones cada 10 min, mediante venopunción, al canalizar una vía periférica, y mediante sondaje vesical, tras la aceptación del consentimiento informado. En el control se determinaron los valores plasmáticos de calcio total, fósforo, albúmina, proteínas totales, PTH, osteocalcina, y fosfatasa alcalina total y, en orina, de las piridinolinas y del cociente piridinolinas/creatinina.

La PTH en el suero se analizó en el Immulite Automated Analyzer® mediante quimioluminiscencia tras un enzimoinmunoensayo (Immulite® Intact PTH) en suero y plasma con EDTA. El sistema utiliza anticuerpos policlonales anti-PTH purificados en una fase sólida de poliestireno. La osteocalcina sérica se analizó mediante inmunoensayo (Novocalcin®), que detecta la osteocalcina intacta mediante anticuerpos monoclonales antiosteocalcina de ratón. La fosfatasa alcalina se analizó dentro de la batería de la bioquímica general en el BM/Hitachi 917 mediante un test con

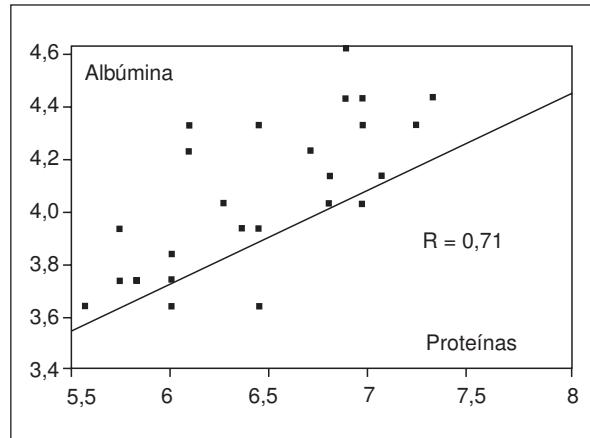


Fig. 2. Recta de regresión entre los valores de albúmina y proteínas totales durante el parto.

p-nitrofenilfosfato y agua. Las D-piridinolinas en orina se analizaron en el Immulite Automated Analyzer® mediante quimioluminiscencia tras un enzimoinmunoensayo. Los resultados de las D-piridinolinas obtenidos con el Immulite® fueron normalizados para la concentración urinaria de creatinina, con objeto de corregir las variaciones de flujo urinario.

La edad media ± desviación estándar (DE) 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  $1,684 \pm 0,739$  (rango de 1 a 3 embarazos), y la edad gestacional en el parto fue de  $280,132 \pm 10,052$  días (fig. 1). Se practicó una cesárea abdominal en 6 gestantes (15,7%), de las que dos fueron electivas (placenta previa y sospecha de retraso del crecimiento intrauterino grave).

Para el análisis de la información se procedió a crear una base de datos DBase V y el estudio estadístico se realizó con programas EpiInfo y SPSS-PC+. Se estableció el nivel de significatividad en el 95% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

El valor medio ± DE del calcio en sangre materna, en el momento del parto, en nuestro estudio fue de  $7,55 \pm 3,63$  mg/dl, con un rango de 0-10,3 mg/dl y

TABLA I. Valores medios ± desviación estándar en el parto de la PTH, la fosfatasa alcalina, la osteocalcina, las piridinolinas y el cociente piridinolinas/creatinina

	PTH (pg/ml)	FOSFATASA ALCALINA (U/l)	BGP (ng/ml)	PIRIDINOLINAS (nM)	COCIENTE (nM/mM)
Media	$21,345 \pm 13,416$	$225,741 \pm 125,874$	$4,694 \pm 2,555$	$115,603 \pm 86,656$	$11,344 \pm 5,944$

PTH: parathormona.

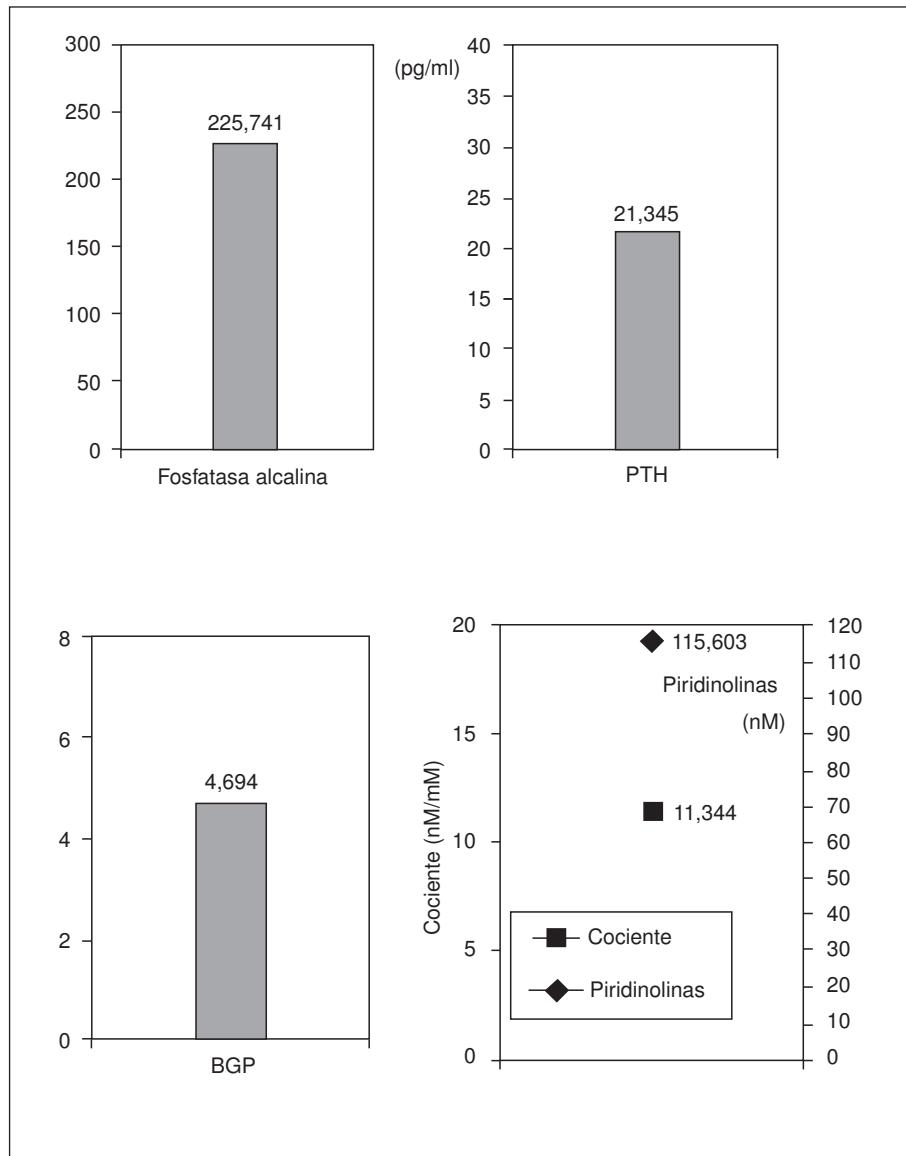


Fig. 3. Valores de fosfatasa alcalina, parathormona (PTH), osteocalcina, piridinolinas y cociente piridinolinas/creatinina en el parto.

una moda de 9,1 mg/dl. Como puede observarse, existe una gran dispersión de datos en este período, aunque existen diferencias estadísticamente significativas con los hallados durante el primer trimestre de gestación ( $p < 0,01$ ). El valor medio  $\pm$  DE del fósforo durante el parto fue de  $3,852 \pm 0,735$  mg/dl (2,4-5,1 mg/dl).

Los valores plasmáticos medios  $\pm$  DE de la albúmina fueron de  $3,941 \pm 0,283$  mg/dl (3,5-4,5 mg/dl). En el caso de las proteínas totales, observamos una corre-

lación positiva con los valores de la albúmina en el parto ( $R = 0,71$ ) (fig. 2). Tanto en el caso del fósforo como en el de la albúmina y en el de las proteínas totales los valores medios durante el parto fueron similares a los observados durante la gestación.

El valor medio  $\pm$  DE de la PTH en el parto en nuestro estudio fue de  $21,345 \pm 13,416$  pg/ml, con un rango de 4,3-52,5 pg/ml y con una gran dispersión de datos (tabla I). Este valor es muy inferior a los encontrados en la gestación, aunque las diferencias no

fueron significativas. Los valores medios de la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y las deoxipiridinolinas se exponen en la figura 3. En las dos últimas, las concentraciones presentan variaciones significativas respecto a las observadas durante la gestación. Existe una correlación positiva entre los valores de las piridinolinas y el del cociente en el momento del parto ( $R = 0,69$ ).

## DISCUSIÓN

No existen estudios que evalúen los marcadores de remodelamiento óseo durante el parto, por lo que no es posible comparar nuestros resultados con los de otros autores. Los valores de calcio durante el parto son inferiores a los encontrados en la gestación, aunque sin diferencias significativas; lo mismo ocurre con los de fósforo. No encontramos ninguna correlación entre este descenso y el de la albúmina sérica en el parto. Es posible que no todo el descenso detectado para el calcio sea debido al ligero descenso de la albúmina, sino que existan otros factores, como la participación del catión en los mecanismos de contracción uterina<sup>16,17</sup>. Los valores de PTH son también muy inferiores en el parto si los comparamos con los encontrados durante la gestación. Dentro de la complejidad hormonal del parto, es posible que el descenso de la PTH sea, en parte, responsable del descenso del calcio, aunque posiblemente la placenta tenga también una importante participación en este hecho. Se han descrito mecanismos de transporte activo y de difusión para el transporte del calcio<sup>9,18</sup> a través de la placenta, aunque la PTH y la calcitonina parecen no cruzarla<sup>10</sup>. Entra dentro de lo posible que el transporte activo del calcio se incremente durante el parto con objeto de evitar una hipocalcemia reactiva en el feto<sup>19</sup>.

Nuestros resultados son similares a los publicados por Reitz et al<sup>6</sup>, quienes observaron descensos claros del calcio y del fósforo durante la gestación, junto con el magnesio, pero menos pronunciados para la PTH, que no atraviesa la placenta. Este descenso lo atribuyen al incremento del transporte activo que puede ocurrir en la placenta, debido a que, aunque el feto es hipercalcémico, existe más cantidad de calcio unido a proteínas, por asociarse a un incremento en éstas, y del calcio formando complejos con aniones. En un estudio publicado por Smolarczyk et al<sup>20</sup> se presentan descensos de los valores del calcio, fósforo, magnesio, y de la actividad de la fosfatasa alcalina total en el parto, y se describen diferencias significativas entre partos a término y pretérmino, con valores inferiores en estos últimos. Santamaría et al<sup>15</sup>, por el contrario, no detectan variaciones en el calcio sérico

en el momento del parto, aunque sí una disminución de la excreción fraccional del calcio (EFCa) y del cociente calcio/creatinina (Ca/Cre) en orina. Los autores explican estos hallazgos como unos mecanismos adaptativos compensatorios de la captación de calcio por el útero para las contracciones uterinas. En este mismo sentido, Bagnoli et al<sup>21</sup> y Horts et al<sup>22</sup> observaron que el calcio plasmático disminuye inmediatamente después del parto, pero no durante el mismo, sugiriendo un período de tiempo mínimo para apreciar modificaciones en la calcemia.

El valor de la fosfatasa alcalina en el parto es inferior al del tercer trimestre, con el que presenta correlación significativa, sin diferencias significativas, pero superior al resto de los valores encontrados en la gestación. Es posible que este descenso se deba a la fracción placentaria más que a otras fracciones de la fosfatasa alcalina.

La osteocalcina, al igual que la fosfatasa alcalina, presenta un ligero descenso en el parto que no se correlaciona con otros parámetros, ni en ese momento ni en la gestación. Cole et al<sup>23</sup> no describen este descenso, de manera que cifran el valor de la osteocalcina superior al del embarazo global. En nuestro estudio, por el contrario, el valor de la osteocalcina en el parto es el inferior detectado durante cualquier momento de la gestación.

Las D-piridinolinas presentan un ascenso en el momento del parto que probablemente se acompaña de un incremento del FPR, ya que el valor del cociente piridinolinas/creatinina es similar o ligeramente superior al del tercer trimestre del embarazo. Es posible que este ascenso sólo refleje una mayor permisividad en la filtración glomerular para los enlaces irreductibles del colágeno y, por tanto, también para otros elementos. El incremento del cociente indica el aumento, por un lado, de las piridinolinas y, por otro, de la filtración de la creatinina, que lo hace en menor medida, aspecto del que no hemos encontrado ninguna referencia en la bibliografía.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Durante el parto se producen dos situaciones que pueden afectar al metabolismo fosfocalcico como son las contracciones uterinas y el desprendimiento placentario. Ambos hechos suponen alteraciones que pueden modificar los valores de los marcadores de remodelamiento óseo.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se determinan los niveles de calcio, fósforo, albúmina, parathormona, fosfatasa alcalina total y osteocalcina séricas, y de piridinolinas y

su ratio con la creatinina en la orina, en 38 embarazadas normales en el momento del parto.

**RESULTADOS:** El calcio total presenta valores significativamente inferiores a los observados durante el embarazo ( $p < 0,01$ ), mientras que la albúmina, la fosfatasa alcalina, la parathormona y la osteocalcina no presentan diferencias significativas. Las piridinolinas urinarias presentan, de forma aislada, unos valores elevados, aunque se normalizan si se analizan en relación con la creatinina.

**DISCUSIÓN:** Las modificaciones de los marcadores de remodelamiento óseo durante el parto son producto más del propio proceso del parto que de cambios del metabolismo fosfocalcico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, Nagata I. Calcium regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1248-1252.
3. Mango D, Tibollo FG, Masciangelo R, Albanese CV. Changes in bone markers of bone turnover and 25-hydroxyvitamin D pregnancy induced. *J Bone Miner Res* 1994; 9 (Supl 2): S196.
4. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, Dryburgh FJ, Logue FC, Jenkins A et al. Changes in calciotrophic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 369-374.
5. De Toro Salas A, Dueñas Díez JL, De Jaime Revuelta E, De Toro Salas R. Niveles de PTH intacta y de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo durante la gestación: estudio longitudinal. *Prog Obstet Ginecol* 2000; 43: 396-402.
6. Reitz RD, Daane TA, Woods JR, Weinstein RL. Calcium, magnesium, phosphorus and parathyroid hormone interrelationships in pregnancy and newborn infants. *Obstet Gynaecol* 1977; 50: 701-705.
7. de Toro Salas A, Dueñas Díez JL, López Millán JM, De Jaime Revuelta E. Niveles de calcio total durante la gestación, el parto y el puerperio normales: estudio longitudinal. *Prog Obstet Ginecol* 1999; 41: 703-708.
8. 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.
9. Stülc J, Stulcová B, Smid M, Sach I. Paralell mechanisms of Ca<sup>++</sup> transfer across the perfused human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 162-167.
10. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 99-109.
11. Hillman LS, Sateesha S, Haussler M, Wiest W, Slatopolsky E, Haddad JG. Control of mineral homeostasis during lactation: Interrelationships of 25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcitonin, prolactin, and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 471-476.
12. Manabe M, Saito Y, Sagara M, Echizenya N, Tandoh T, Kagiya A. Changes in bone mineral content and bone metabolism during pregnancy and puerperium. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1996; 48: 339-404.
13. Saxe A, Levy J, Pandian MR, Gibson G, Dean S. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in venous umbilical cord blood of healthy neonates. *J Perinat Med* 1997; 25: 288-291.
14. Hirota Y, Miyakawa I, Anai T. Parathyroid hormone-related protein levels in maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 702-706.
15. Santamaría R, García F, Cabero L, Mújica I. Modificaciones de diversos parámetros de función renal durante el parto. *Prog Obstet Ginecol* 1993; 36: 118-127.
16. Swiet M. The cardiovascular system. En: Hytten F, Chamberlain G, editores. *Clinical physiology in obstetrics*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1980; 543-548.
17. Lindheimer MD, Katz AI. Renal physiology in pregnancy. En: Seldin DW, Giebisch G, editores. *The kidney physiology and pathology*. Nueva York: Raven Press, 1985; 2017-2041.
18. Kamath SG, Kelley LK, Friedman AF, Smith CH. Transport and binding in calcium uptake by microvillous membrane of human placenta. *Am J Physiol* 1992; 262: C789-C794.
19. 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.
20. Smolarczyk R, Teliga J, Czajkowski K, Piekarzki P, Romejko E, Wojcicka-Jagodzinska J. Calcium-phosphorous-magnesium homeostasis in women with threatened preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57: 43-48.
21. Bagnoli F, Sardelli S, Vispi L. Calcitonina sérica del neonato a término. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1982; 58: 556-561.
22. Horts RL, Thornton JH, Jorgensen NA. Calcium redistribution into subcutaneous fat at parturition in the dairy cows. *J Dairy Sci* 1976; 59: 88-90.
23. Cole DEC, Gundberg CM, Stirk LJ, Atkinson SA, Hanley DA, Ayer LM et al. Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implications for maternal mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 290-293.