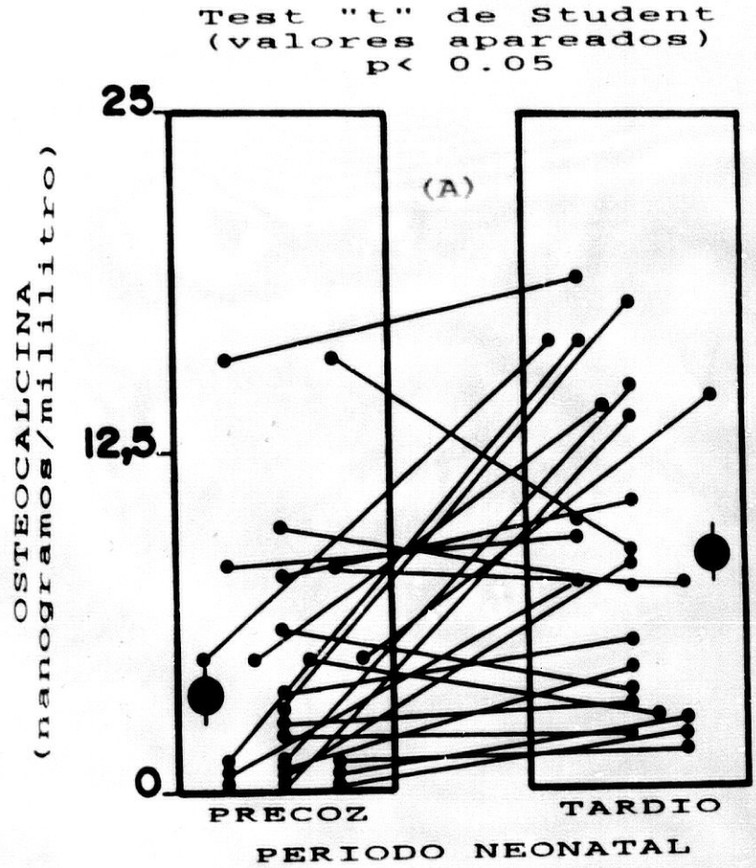
FIGURA 43.- (A) Comparación de las concentraciones séricas de osteocalcina (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal) en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación). (B) Correlación lineal simple de los valores de osteocalcina en el periodo neonatal tardío con los del periodo neonatal precoz.

FIGURA 43.- Comparación de las concentraciones séricas de "osteocalcina" (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal), en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación).

RECIEN NACIDOS A TERMINO



(B)

n: 25
r: 0.32
$F_{1,23}$= 2.76
t: 1.66
p: NS
y= 0.39-x + 7.43

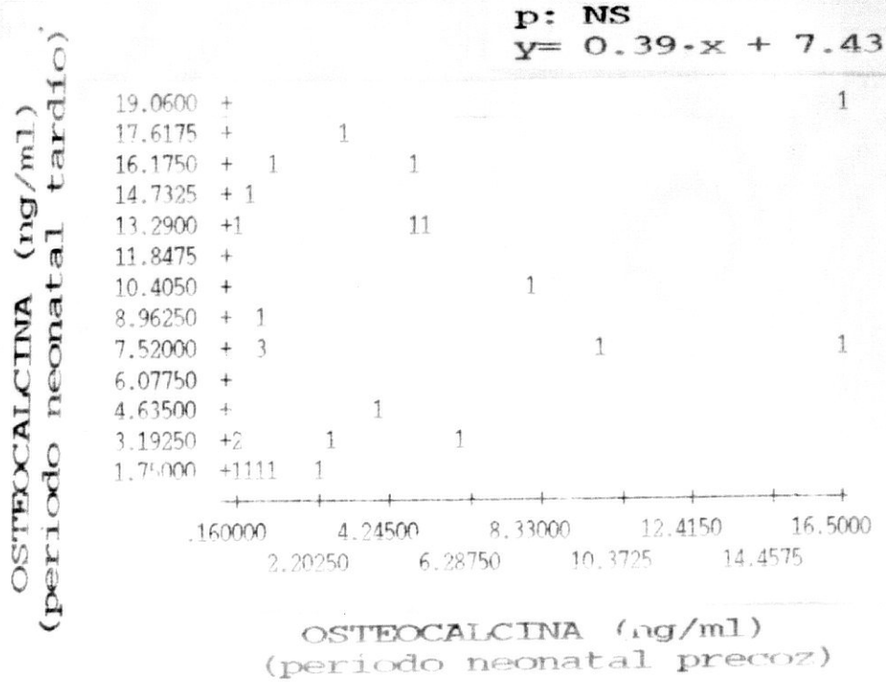
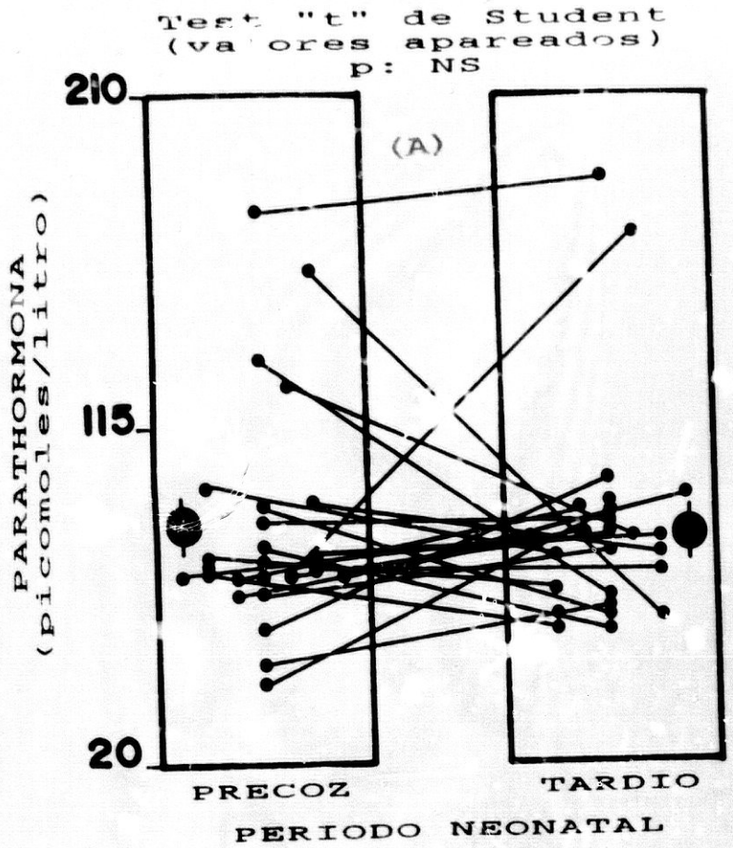


FIGURA 44.- (A) Comparación de las concentraciones séricas de parathormona (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.932dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal) en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación). (B) Correlacion lineal simple de los valores de parathormona en el periodo neonatal tardío con los del pericdo neonatal precoz.

FIGURA 44.- Comparación de las concentraciones séricas de "parathormona" (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal), en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación).

RECIEN NACIDOS A TERMINO



(B)

n: 25
r: 0.26
$F_{1,}$ = 1.68
t: 1.29
p: NS
y= 0.25-x + 49.88

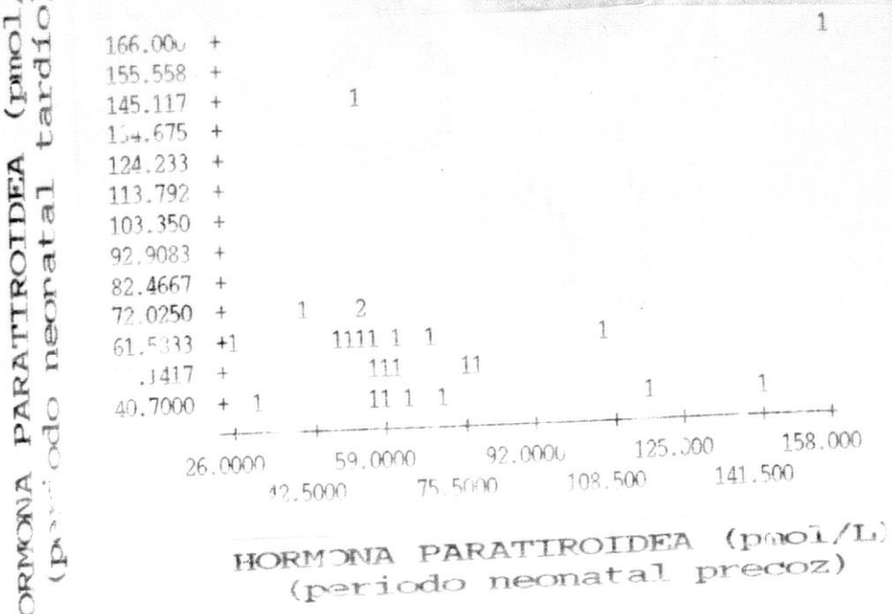
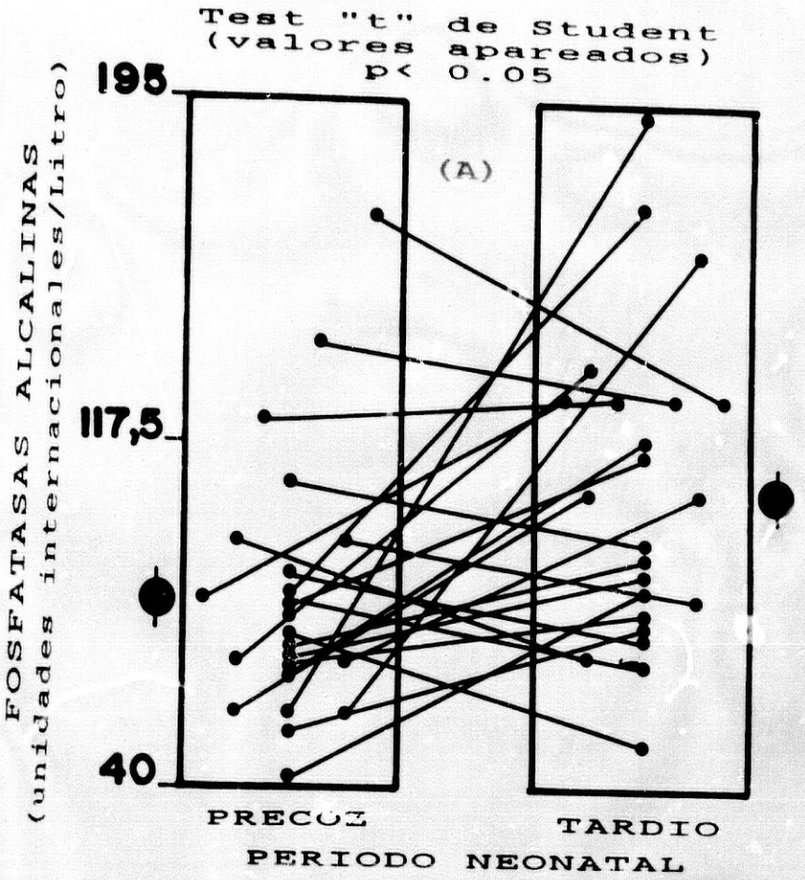


FIGURA 45.- (A) Comparación de las concentraciones séricas de fosfatasas alcalinas (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal) en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación). (B) Correlación lineal simple de los valores de fosfatasas alcalinas en el periodo neonatal tardío con los del periodo neonatal precoz.

FIGURA 45.- Comparación de las concentraciones séricas de "fosfatasas alcalinas" (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal), en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación).

RECIEN NACIDOS A TERMINO



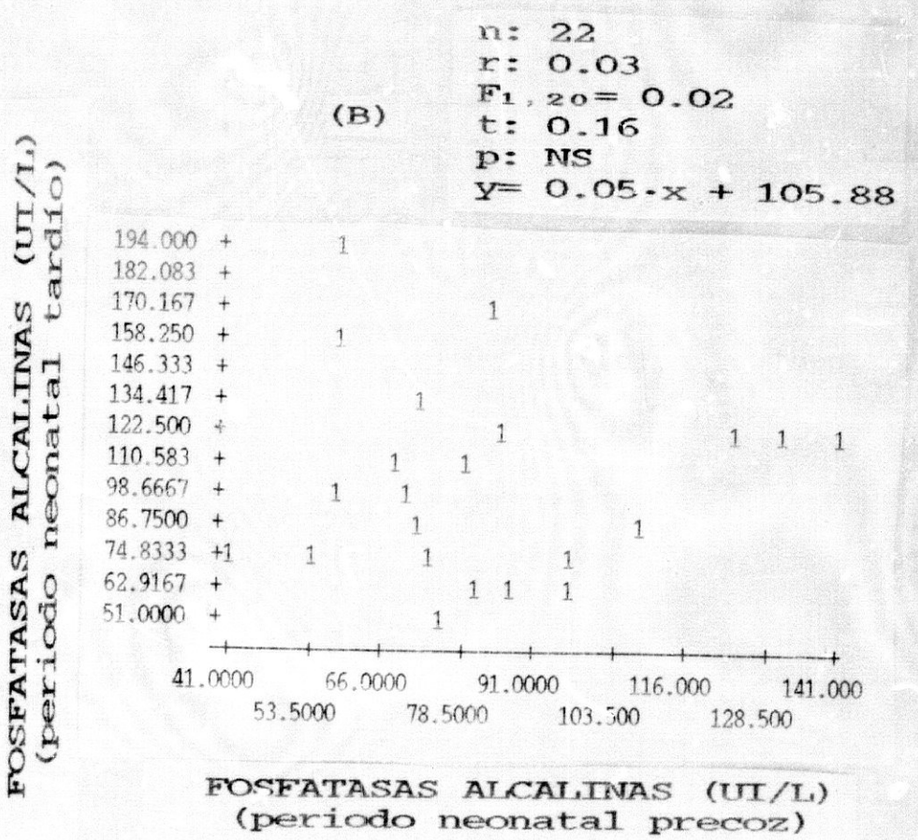


FIGURA 46.- (A) Comparación de las concentraciones séricas de calcio (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal) en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación). (B) Correlación lineal simple de los valores de calcio en el periodo neonatal tardío con los del periodo neonatal precoz.

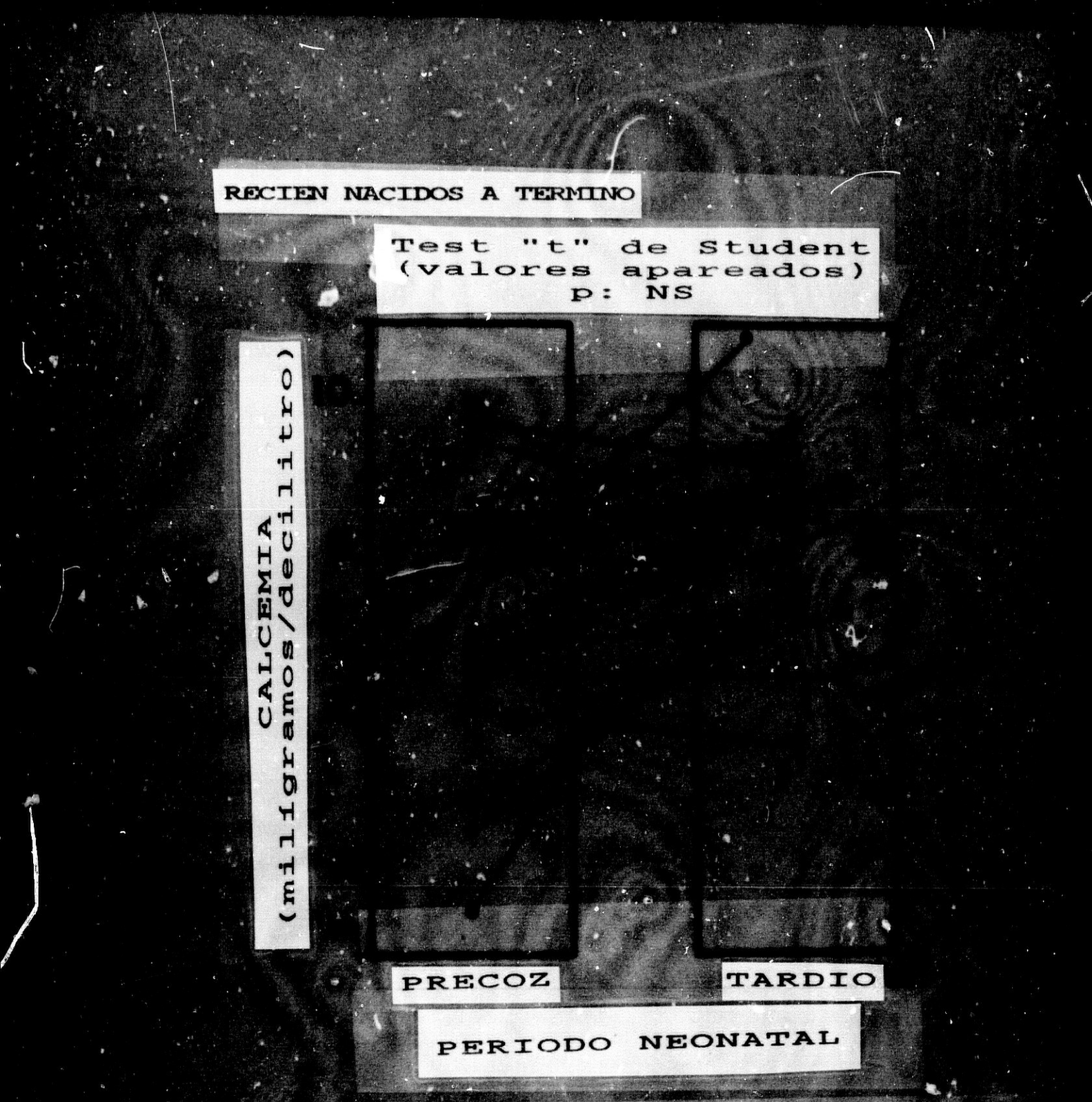
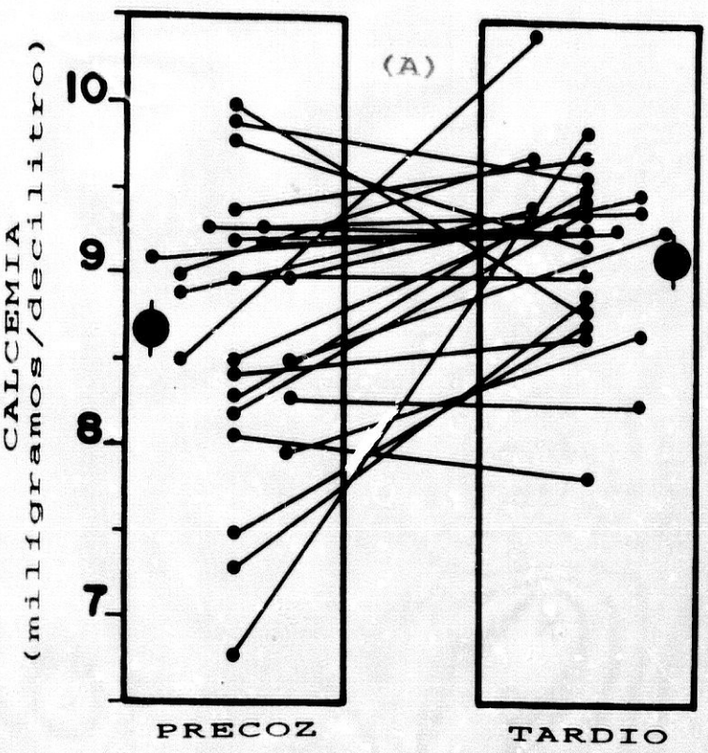


FIGURA 46.- Comparación de las concentraciones séricas de "calcio" (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal), en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación).

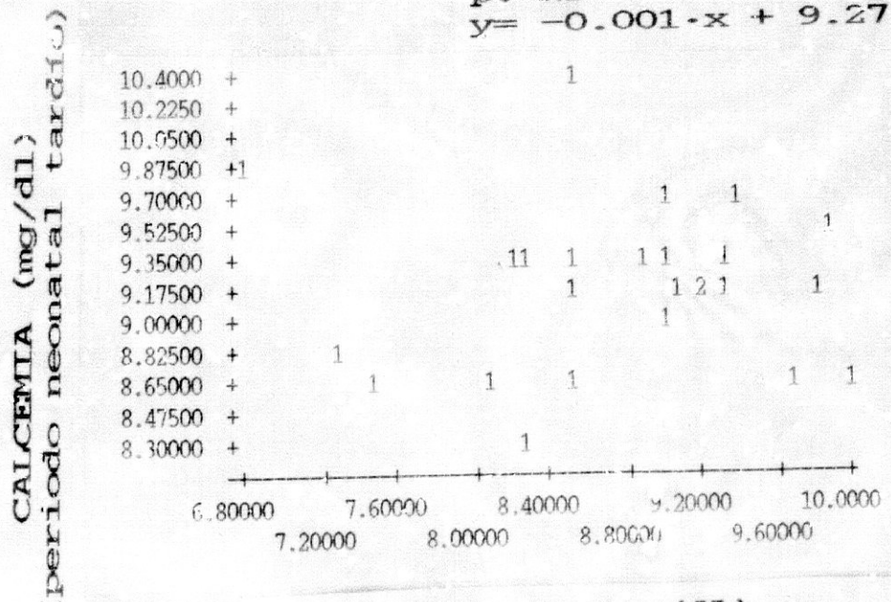
RECIEN NACIDOS A TERMINO

Test "t" de Student
(valores apareados)
p: NS



PERIODO NEONATAL

n: 25
r: −0.003
(B) $F_{1,23}$ = 0.0002
t: 0.01
p: NS
y= −0.001·x + 9.27



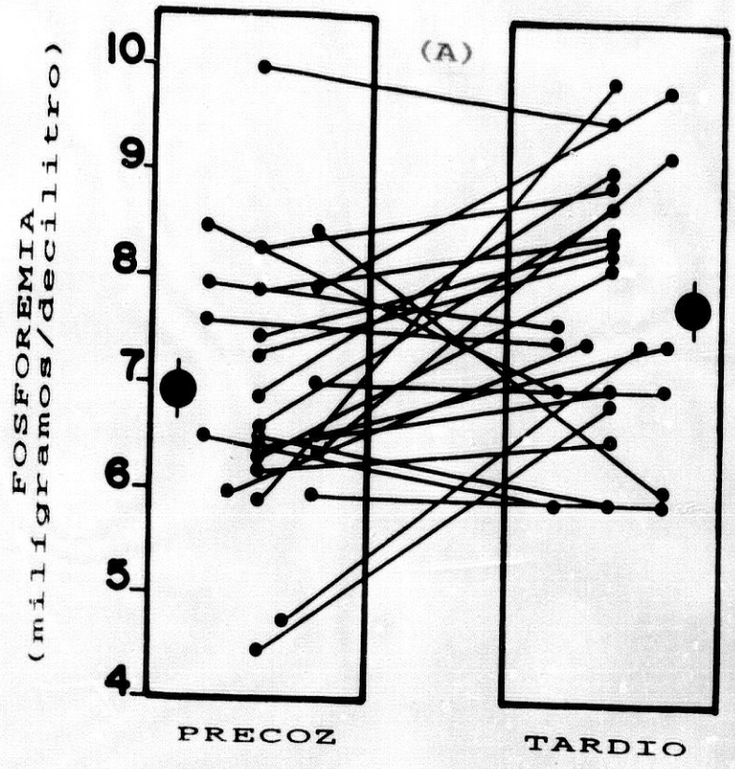
CALCEMIA (mg/dl)
(periodo neonatal precoz)

FIGURA 47.- (A) Comparación de las concentraciones séricas de fósforo inorgánico (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal) en recién nacidos a término (39.14 ± 0.23 semanas de gestación). (B) Correlación lineal simple de los valores de fósforo inorgánico en el periodo neonatal tardío con los del periodo neonatal precoz.

FIGURA 47.- Comparación de las concentraciones séricas de "fósforo" (valores apareados) en los periodos neonatal precoz (a los 1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal) y tardío (a los 11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal), en recién nacidos a término (39.14 ± 0.28 semanas de gestación).

RECIEN NACIDOS A TERMINO

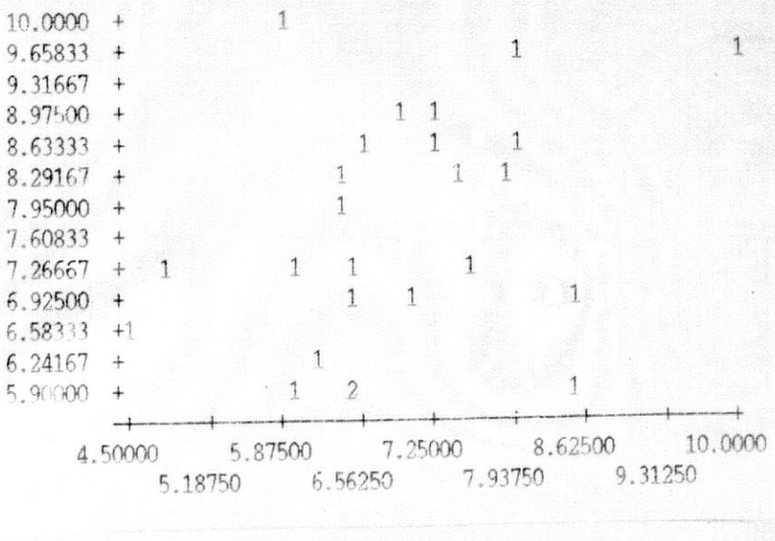
Test "t" de Student
(valores apareados)
p: NS



PERIODO NEONATAL

(B)

n: 25
r: 0.31
$F_{1,23}$= 2.60
t: 1.61
p: NS
y= 0.33-x + 5.47



FOSFOREMIA (mg/dl)
(periodo neonatal precoz)

FOSFOREMIA (mg/dl)
(periodo neonatal tardío)

periodo I ($p<0.05$, test t de Student para muestras apareadas).

2.2) Respecto a los marcadores séricos del estado del metabolismo fosfocálcico, que la calcemia desciende significativamente en el periodo I vs AU ($p<0.05$; ANOVA y test de Welch), manteniéndose baja en el periodo II respecto a AU (ANOVA y test de Welch), pero no hay diferencias significativas entre ambos periodos neonatales (II vs I) (p:NS, test t de Student para muestras apareadas). La fosforemia se eleva en el periodo II vs AU ($p<0.05$, ANOVA y test de Welch). El índice Ca/P desciende significativamente en el periodo I vs AU ($p<0.05$, ANOVA y test de Welch) y se mantiene bajo en el periodo II vs AU ($p<0.05$, ANOVA y test de Welch), pero no hay diferencias significativas entre ambos periodos neonatales (II vs I) (p:NS, test t de Student para muestras apareadas).

3) ANALISIS COMPARATIVO ENTRE LOS VALORES BIOQUIMICOS DE LOS ESTADOS DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P), EN EL PERIODO NEONATAL PRECOZ (I) Y TARDIO (II), ENTRE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (<37 semanas de gestación) Y A TERMINO (≥37 semanas de gestación).

La edad postnatal de ambos grupos, recién nacidos pretérminos y a término, tanto en el periodo neonatal precoz (I), como en el tardío (II) fue homogénea, según el test de rechazo de muestras extremas.

3.1) Periodo neonatal I (Tabla XVII): No hay diferencias estadisticamente significativas en ninguna de las comparaciones.

3.2) Periodo neonatal II (Tabla XVIII): Se constata que los RN pretérmino, muestran una mayor actividad sérica de FA e hipofosforemia respecto a los nacidos a término ($p<0.05$, ANOVA y test de Welch).

4) ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CORRELACIONES DE LOS MARCADORES BIOQUIMICOS SERICOS DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (Ca Y P), CON LA MADUREZ FETAL (EG) E INTERCORRELACION ENTRE SI, EN ARTERIA UMBILICAL (AU) Y LOS PERIODOS NEONATAL PRECOZ (I) Y TARDIO (II), DE RN PRETERMINO (EG <37 semanas) (Tablas XIX-XXI) Y A TERMINO (EG≥37 semanas) (Tablas XXII-XXIV).

4.1.) RN pretérmino vs RN a término. (Tabla XXV).

De la comparación de las correlaciones que resultaron estadisticamente significativas en AU, de uno u otro grupo o en ambos, se desprende que: no hay diferencias con significación estadística entre las correlaciones establecidas de la EG con P, la EG con Ca, la BGP con PTH, la BGP con P, la BGP con el índice Ca/P, la PTH con P y la PTH con el índice Ca/P.

4.2.) Recién nacidos pretérmino.

4.2.1.) Comparación de las correlaciones en el periodo neonatal I vs AU (Tabla XXVI): La correlación lineal y positiva de los niveles séricos de calcemia con la edad gestacional demostrada en AU (n: 25, r: 0.43) es estadisticamente diferente a la determinada entre la calcemia en el periodo I con la madurez alcanzada al nacer (EG) (n: 31, r: -0.14) ($p<0.05$, test de transformación "z"

TABLA XVIII. COMPARACION ENTRE LOS VALORES BIOQUIMICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO (BGP PTH Y FA) Y DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P), EN EL PERIODO NEONATAL TARDIO (II)(#), ENTRE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (<37 semanas de gestación) O TERMINO (≥37 semanas de gestación).

Edad gestacional (semanas)	≥ 37 (n:25)	<37 (n:31)	t	p
BGP (ng/ml)	8.91 ± 1.14 (*)	9.93 ± 1.10	0.64	NS
PTH (pmol/L)	67.06 ± 6.05	79.07 ± 6.43	1.34	NS
FA (UI/L)	110.13 ± 7.79	151.23 ± 13.00	3.27	<0.05
BGP/PTH	0.14 ± 0.02	0.17 ± 0.02	1.07	NS
Ca (mg/dl)	9.26 ± 0.08	9.18 ± 0.12	0.51	NS
P (mg/dl)	7.82 ± 0.25	6.96 ± 0.30	2.13	<0.05
Ca/P	1.19 ± 0.04	1.37 ± 0.07	2.35	<0.05

BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasa alcalinas; BGP/PTH: índice osteocalcina/parathormona; Ca: calcemia; P: fosforemia; Ca/P: índice calcemia/fosforemia; (*): media ± SEM; t: ANOVA y test de Welch; p: grado de significancia; NS:no significativo; n: número de casos; #: edad postnatal del conjunto de las dos muestras: 15.85 ± 1.2 dias; el test de rechazo de muestras extremas permite incluir a los n: 25 neonatos a término y a los 31 pretérmino en una muestra homogénea para la edad postnatal.

TABLA XIX. MATRIZ DE CORRELACION DE LA MADUREZ FETAL (edad gestacional), MARCADORES SERICOS DEL TURNOVER OSEO (osteocalcina, parathormona y fosfatasas alcalinas), Y DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (calcio y fósforo) Y DE LOS INDICES OSTEOCALCINA/PARATHORMONA Y CALCIO/FOSFORO EN MUESTRAS DE ARTERIA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (edad gestacional<37 semanas).

EG	1.00(*) (25)($)							
BGP	0.01 (25)	1.0) (25)						
PTH	-0.006 (25)	-0.17 (25)	1.00 (25)					
FA	0.09 (25)	-0.12 (25)	-0.15 (25)	1.00 (25)				
P	-0.004 (25)	0.09 (25)	0.08 (25)	0.02 (25)	1.00 (25)			
Ca	0.43 (25)	-0.23 (25)	-0.16 (25)	0.15 (25)	-0.34 (25)	1.00 (25)		
BGP/PTH	-0.005 (25)	0.86 (25)	-0.31 (25)	-0.08 (25)	-0.19 (25)	-0.22 (25)	1.00 (25)	
Ca/P	0.47 (25)	0.0001 (25)	-0.15 (25)	0.07 (25)	-0.88 (25)	0.64 (25)	0.13 (25)	1.00 (25)

EG: edad gestacional; BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia; P: fosforemia; (*): r: coeficiente de correlación; ($): número de casos correlacionados.

TABLA XX. MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LA MADUREZ FETAL (edad gestacional), MARCADORES SERICOS DEL "TURNOVER OSEO" (OSTEOCALCINA, PARATHORMONA Y FOSFATASAS ALCALINAS), MARCADORES SERICOS DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (CALCEMIA Y FOSFOREMIA) Y DE LOS INDICES OSTEOCALCINA/PARATHORMONA Y CALCIO/FOSFORO EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (edad gestacional <37 semanas) EN EL PERIODO NEONATAL PRECOZ.

EG	1.00(*)							
	(31)($)							
BGP	0.16	1.00						
	(31)	(31)						
PTH	-0.18	-0.30	1.00					
	(31)	(31)	(31)					
FA	-0.03	0.33	-0.001	1.00				
	(18)	(18)	(18)	(18)				
P	-0.04	-0.28	0.07	0.03	1.00			
	(31)	(31)	(31)	(18)	(31)			
Ca	-0.13	-0.14	0.01	0.14	-0.25	1.00		
	(31)	(31)	(31)	(18)	(31)	(31)		
BGP/PTH	0.20	0.94	-0.49	0.23	-0.29	-0.17	1.00	
	(31)	(31)	(31)	(18)	(31)	(31)	(31)	
Ca/P	0.01	0.14	-0.10	-0.003	-0.78	0.30	0.15	1.00
	(31)	(31)	(31)	(18)	(31)	(31)	(31)	(31)

EG: edad gestacional; BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia; P: fosforemia; (*): r: coeficiente de correlación; ($): número de casos correlacionados.

TABLA XXI. MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LA MADUREZ FETAL (edad gestacional), MARCADORES SERICOS DEL "TURNOVER OSEO" (OSTEOCALCINA, PARATHORMONA Y FOSFATASAS ALCALINAS), MARCADORES SERICOS DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (CALCEMIA Y FOSFOREMIA) Y DE LOS INDICES OSTEOCALCINA/PARATHORMONA Y CALCIO/FOSFORO EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (edad gestacional <37 semanas) EN EL PERIODO NEONATAL TARDIO.

EG	1.00(*)							
	(31)($)							
BGP	-0.09	1.00						
	(31)	(31)						
PTH	-0.02	-0.29	1.00					
	(31)	(31)	(31)					
FA	0.01	0.15	-0.10	1.00				
	(17)	(17)	(17)	(17)				
P	0.15	0.17	0.04	-0.26	1.00			
	(31)	(31)	(31)	(17)	(31)			
Ca	-0.31	-0.06	0.12	-0.34	0.04	1.00		
	(31)	(31)	(31)	(17)	(31)	(31)		
BGP/PTH	-0.03	0.77	-0.29	-0.01	0.24	-0.28	1.00	
	(31)	(31)	(31)	(17)	(31)	(31)	(31)	
Ca/P	-0.30	-0.19	-0.07	0.14	-0.91	0.16	-0.28	1.00
	(31)	(31)	(31)	(17)	(31)	(31)	(31)	(31)

EG: edad gestacional; BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia; P: fosforemia; (*): r: coeficiente de correlación; ($): número de casos correlacionados.

TABLA XXII. MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LA MADUREZ FETAL (edad gestacional), MARCADORES SERICOS DEL "TURNOVER OSEO" (OSTEOCALCINA, PARATHORMONA Y FOSFATASAS ALCALINAS), MARCADORES SERICOS DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (CALCEMIA Y FOSFOREMIA) Y DE LOS INDICES OSTEOCALCINA/PARATHORMONA Y CALCIO/FOSFORO EN MUESTRAS DE ARTERIA UMBILICAL EN RECIEN NACIDOS A TERMINO (edad gestacional ≥37 semanas).

EG	1.00(*)							
	(95)($)							
BGP	-0.07	1.00						
	(95)	(95)						
PTH	0.05	-0.26	1.00					
	(77)	(77)	(77)					
FA	0.16	0.19	-0.005	1.00				
	(71)	(71)	(58)	(71)				
P	-0.05	-0.36	0.24	-0.11	1.00			
	(95)	(95)	(77)	(71)	(95)			
Ca	0.14	-0.09	-0.20	-0.07	-0.05	1.00		
	(95)	(95)	(77)	(71)	(95)	(95)		
BGP/PTH	-0.18	0.66	-0.34	0.06	-0.23	-0.01	1.00	
	(77)	(77)	(77)	(58)	(77)	(77)	(77)	
Ca/P	0.09	0.31	-0.32	0.11	-0.89	0.33	0.26	1.00
	(95)	(95)	(77)	(71)	(95)	(95)	(77)	(95)

EG: edad gestacional; BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia; P: fosforemia; (*): r: coeficiente de correlación; ($): número de casos correlacionados.

TABLA XXIII. MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LA MADUREZ FETAL (edad gestacional), MARCADORES SERICOS DEL "TURNOVER OSEO" (OSTEOCALCINA, PARATHORMONA Y FOSFATASAS ALCALINAS), MARCADORES SERICOS DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (CALCEMIA Y FOSFOREMIA) Y DE LOS INDICES OSTEOCALCINA/PARATHORMONA Y CALCIO/FOSFORO EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDOS A TERMINO (edad gestacional ≥37 semanas) EN EL PERIODO NEONATAL PRECOZ.

EG	1.00(*)							
	(25)($)							
BGP	-0.27	1.00						
	(25)	(25)						
PTH	0.25	0.12	1.00					
	(25)	(25)	(25)					
FA	-0.04	-0.01	-0.20	1.00				
	(22)	(22)	(22)	(22)				
P	-0.06	-0.003	-0.15	0.29	1.00			
	(25)	(*)	(25)	(22)	(25)			
Ca	0.03	-0.007	-0.08	0.33	-0.01	1.00		
	(25)	(25)	(25)	(22)	(25)	(25)		
BGP/PTH	-0.47	0.69	-0.31	-0.17	-0.08	0.12	1.00	
	(25)	(25)	(25)	(22)	(25)	(25)	(25)	
Ca/P	0.17	-0.08	0.12	-0.03	-0.83	0.48	0.02	1.00
	(25)	(25)	(25)	(22)	(25)	(25)	(25)	(25)

EG: edad gestacional; BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia; P: fosforemia; (*): r: coeficiente de correlación; ($): número de casos correlacionados.

TABLA XXIV. MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LA MADUREZ FETAL (edad gestacional), MARCADORES SERICOS DEL "TURNOVER OSEO" (OSTEOCALCINA, PARATHORMONA Y FOSFATASAS ALCALINAS), MARCADORES SERICOS DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (CALCEMIA Y FOSFOREMIA) Y DE LOS INDICES OSTEOCALCINA/PARATHORMONA Y CALCIO/FOSFORO EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDOS A TERMINO (edad gestacional ≥37 semanas) EN EL PERIODO NEONATAL TARDIO.

EG	1.00(*)							
	(25)($)							
BGP	-0.35	1.00						
	(25)	(25)						
PTH	0.19	-0.21	1.00					
	(25)	(25)	(25)					
FA	-0.10	0.18	0.05	1.00				
	(22)	(22)	(22)	(22)				
P	-0.16	0.42	0.05	0.34	1.00			
	(25)	(25)	(25)	(22)	(25)			
Ca	-0.05	0.06	-0.43	-0.08	-0.14	1.00		
	(25)	(25)	(27)	(22)	(25)	(25)		
BGP/PTH	-0.18	0.87	-0.44	0.11	0.34	0.25	1.00	
	(25)	(25)	(25)	(22)	(25)	(25)	(25)	
Ca/P	0.25	-0.51	-0.11	-0.29	-0.92	0.25	-0.43	1.00
	(25)	(25)	(25)	(22)	(25)	(25)	(25)	(25)

EG: edad gestacional; BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia; P: fosforemia; (*): r: coeficiente de correlación; ($): número de casos correlacionados.

TABLA XXV. COMPARACION DE LAS CORRELACIONES (r_1 y r_2) DE LA MADUREZ FETAL Y LOS MARCADORES BIOQUIMICOS SERICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO , DEL ESTADO DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO Y DE LAS INTERCORRELACIONES ENTRE ESTOS, DETERMINADOS EN ARTERIA UMBILICAL EN LOS RECIEN NACIDOS PRETERMINOS (edad gestacional <37 semanas) Y A TERMINO (edad gestacional ≥ 37 semanas).

	<37 s.		≥37s.				
	r_1 (n)	p_1	r_2 (n)	p_2	z_1-z_2	$(S_{z1-z2})a$	p
EG-P	-0.42(25)	*	-0.05(95)	#	0.397	0.474	NS
EG-Ca	0.43(25)	*	0.14(95)	#	0.094	0.474	NS
BGP-PTH	-0.17(25)	#	-0.26(95)	*	0.431	0.485	NS
BGP-P	0.04(25)	#	-0.36(95)	*	0.416	0.474	NS
BGP-Ca/P	0.0091(25)	#	0.31(95)	*	0.320	0.474	NS
PTH-P	0.08(25)	#	0.24(77)	*	0.164	0.485	NS
PTH-Ca/P	-0.15(25)	#	-0.32(77)	*	0.180	0.485	NS

EG: edad gestacional; BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia; P: fosforemia; Ca/P: índice calcio/fósforo; BGP/PTH: índice osteocalcina/parathormona; a: 2 para p<0.05 ($), 2.6 para p<0.01 (&); S_{z1-z2}: error standar de la diferencia de"z"; "z": transformación de "r" de Fisher; "r": coeficiente de correlación de Pearson; n: número de casos; p: nivel de significancia; * : p<0.05; # : p:NS; NS: no significativo .

TABLA XXVI. COMPARACION DE LAS CORRELACIONES (r_1 y r_2) DE LA MADUREZ FETAL Y LOS MARCADORES BIOQUIMICOS SERICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO , DEL ESTADO DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO Y DE LAS INTERCORRELACIONES ENTRE ESTOS, DETERMINADOS EN ARTERIA UMBILICAL(AU) Y PERIODO NEONATAL PRECOZ (P-I), EN LOS RECIEN NACIDOS PRETERMINO (edad gestacional < 37 semanas).

	AU		P-I				
	r_1 (n)	p_1	r_2 (n)	p_2	z_1-z_2	$(S_{z1-z2})a$	p
EG-P	-0.43(25)	*	-0.04(31)	#	0.419	0.569	NS
EG-Ca	0.43(25)	*	-0.14(31)	#	0.600	0.569$	<0.05
EG-Ca/P	0.47(25)	*	0.01(31)	#	0.500	0.569	NS

(Ver Tabla XXV).

de "r" de Fisher) (Figura 48).

4.2.2.) Comparación de las correlaciones en el periodo neonatal II vs AU (Tabla XXVII). La correlación lineal e inversa de los niveles séricos de fósforo inorgánico con la EG determinada en AU (n: 25, r: -0.43), se modifican en el periodo II (n: 31, r: 0.15) ($p<0.05$, test de Fisher); de igual forma la correlación del índice Ca/P de AU con la EG (n: 25, r: o.47), cambia en el periodo II (n: 31, r: -0.30) ($p<0.01$, test de Fisher) (Figuras 49 y 50).

4.3.) Recién nacidos a término.

4.3.1.) Comparación de las correlaciones en el periodo neonatal I vs AU (Tabla XXVIII). De las comparaciones de las correlaciones que resultaron estadisticamente significativas en AU y/o en el periodo I, resulta que: no se pudieron demostrar diferencias significativas desde el punto de vista estadistico entre AU y periodo I.

4.3.2.) Comparación de las correlaciones en el periodo neonatal I vs AU (Tabla XXIX). De la comparación de las correlaciones que resultaron estadisticamente significativas en AU y/o en el periodo II, se desprende que: la correlación lineal simple e inversa de la BGP con el P (n: 95, r: -0.36), determinada en AU, muestra diferencias estadisticamente significativas con la correlación lineal simple y directa de BGP con el P (n: 25, r: 0.42), demostrada en el periodo II ($p<0.01$, test de Fisher) (Figura 51). La correlación lineal simple y directa de la BGP con el índice Ca/P en AU (n: 95, r: 0.31), es estadisticamente distinta a la determinada entre estos parámetros bioquímicos en el periodo II (n: 25, r: -0.51)

TABLA XVII. COMPARACION ENTRE LOS VALORES BIOQUIMICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P), EN EL PERIODO NEONATAL PRECOZ (I)(#), ENTRE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (<37 semanas de gestación) O TERMINO (≥37 semanas de gestación).

Edad gestacional (semanas)	≥ 37 (n: 25)	<37 (n:31)	t	p
BGP (ng/ml)	3.69 ± 0.93 (*)	3.44 ± 0.51	0.25	NS
PTH (pmol/L)	68.44 ± 6.30	87.13 ± 6.67	2.00	NS
FA (UI/L)	82.54 ± 5.45	87.83 ± 14.00	0.40	NS
BGP/PTH	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.08	0.33	NS
Ca (mg/dl)	8.77 ± 0.16	8.66 ± 0.14	0.51	NS
P (mg/dl)	6.93 ± 0.23	6.92 ± 0.17	0.03	NS
Ca/P	1.27 ± 0.05	1.26 ± 0.03	0.20	NS

BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; BGP/PTH: índice osteocalcina/parathormona; Ca: calcemia; P: fosforemia; Ca/P: índice calcemia/fosforemia; (*): media ± SEM; t: ANOVA y test de Welch; p: grado de significancia; NS: no significativo; n: número de casos; #: edad postnatal del conjunto de las dos muestras: 1.07 ± 0.14 dias; el test de rechazo de muestras extremas permite incluir a los n: 25 neonatos a término y a los n: 31 pretérmino en una muestra homogénea para la edad postnatal.

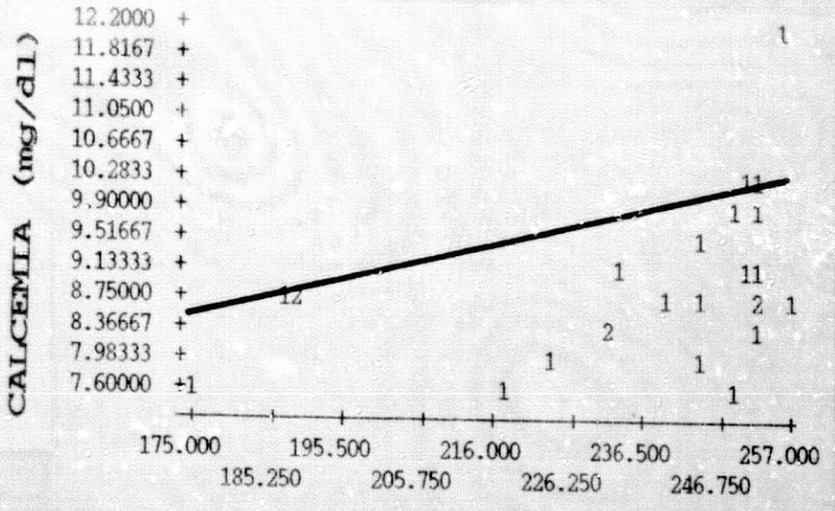
Figura 48. Representación gráfica de la comparación de correlaciones, entre edad gestacional y calcemia., en arteria umbilical (n: 25, r: 0.43, p<0.01) y periodo neonatal precoz (n: 31, r: -0.13. p:NS), en recién nacidos pretérmino (test de transformación "z" de "r" de Fisher, p<0.05).

RECIEN NACIDOS PRETERMINO

ARTERIA UMBILICAL

FIGURA 48

n: 25
r: 0.43
$F_{1,23}$= 5.32
t: 2.30
p<0.01
y= 0.02·x + 4.93



Test de transformación "z" de FISHER:
r_{AU} VS r_{PNP}
p<0.05

PERIODO NEONATAL PRECOZ

n: 31
r: −0.13
$F_{1,29}$= 0.56
t: 0.75
p: NS
y= −0.006·x + 10.11

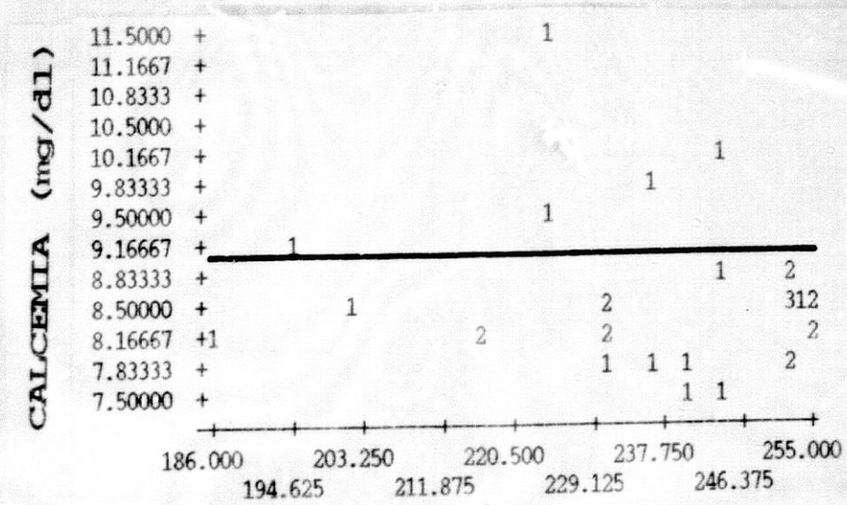


TABLA XXVII. COMPARACION DE LAS CORRELACIONES (r_1 y r_3) DE LA MADUREZ FETAL Y LOS MARCADORES BIOQUIMICOS SERICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO , DEL ESTADO DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO Y DE LAS INTERCORRELACIONES ENTRE ESTOS, DETERMINADOS EN ARTERIA UMBILICAL(AU) Y PERIODO NEONATAL TARDIOI (P-II), EN LOS RECIEN NACIDOS PRETERMINO (edad gestacional < 37 semanas).

	AU		P-II				
	r_1 (n)	p_1	r_3 (n)	p_3	z_1-z_3	$(S_{z1-z3})a$	p
EG-P	-0.43(25)	*	0.15(31)	#	0.611	0.569$	<0.05
EG-Ca	0.43(25)	*	-0.31(31)	#	0.779	0.740&	<0.01
EG-Ca/P	0.47(25)	*	-0.30(31)	#	0.896	0.740&	<0.01

(Ver Tabla XXV).

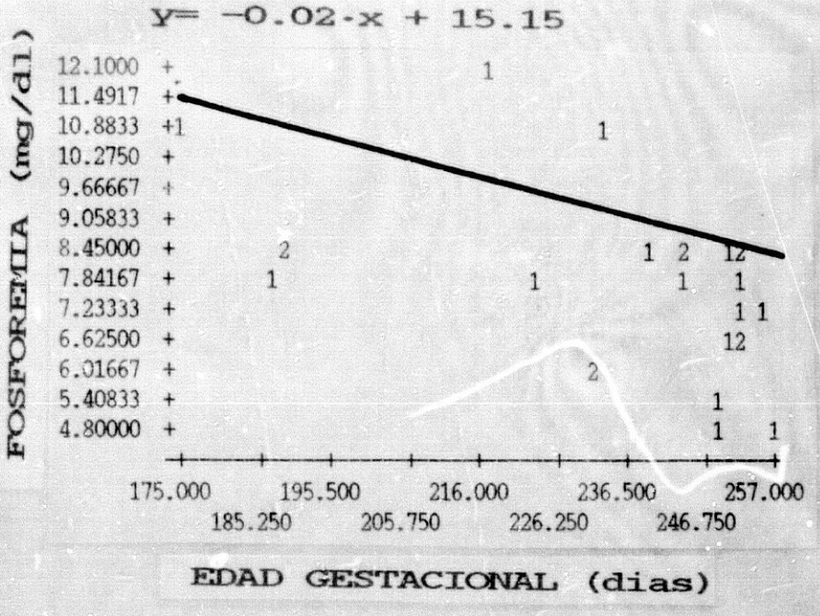
Figura 49.- Representación gráfica de la comparación de correlaciones entre edad gestacional y fosforemia, en arteria umbilical (n: 25, r:-0.43, p<o.o5) y periodo neonatal tardío (n:31, r: 0.15, p: NS), en recién nacidos pretérmino (test de transformación "z" de "r" de Fisher, p<0.05).

RECIEN NACIDOS PRETERMINO

ARTERIA UMBILICAL

FIGURA 49

n: 25
r: −0.43
$F_{1,23}$= 5.10
t: 2.25
p<0.05
y= −0.02·x + 15.15



Test de transformación "z" de FISHER:
r_{AU} VS r_{PNT}
p<0.05

PERIODO NEONATAL TARDIO

n: 31
r: 0.15
$F_{1,29}$= 0.69
t: 0.83
p: NS
y= 0.01·x + 3.68

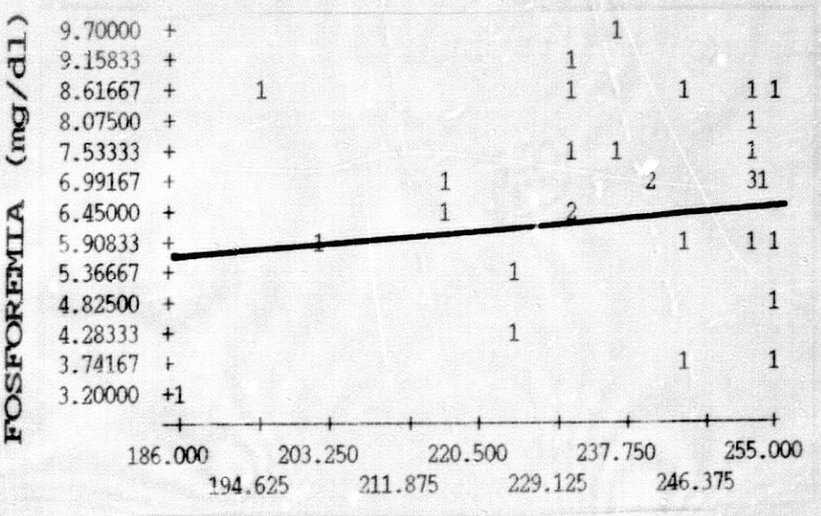


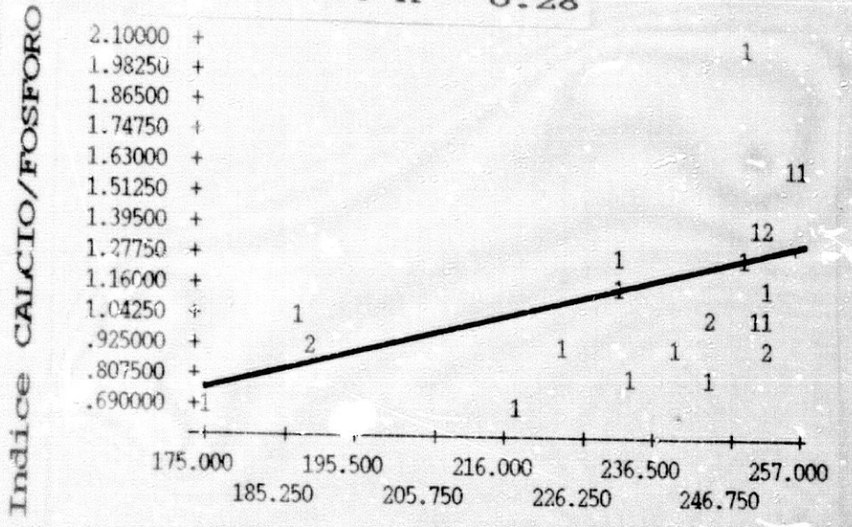
Figura 50.- Representación gráfica de la comparación de correlaciones entre edad gestacional e índice calcio/fósforo, en arteria umbilical (n: 25, r: 0.47, p<0.05) y periodo neonatal tardío (n:31, r: -0.34, p:NS), de recién nacidos pretérmino (test de transformación "z" de "r" de Fisher, p<0.01).

RECIEN NACIDOS PRETERMINO

ARTERIA UMBILICAL

Figura 50

n: 25
r: 0.47
$F_{1,23}$= 6.80
t: 2.60
p<0.01
Y= 0.006-x - 0.28



Test de transformación "z" de FISHER:
r_{AU} VS r_{PNT}
p<0.01

PERIODO NEONATAL TARDIO

n: 31
r: -0.30
$F_{1,29}$= 2.87
t: 1.69
p: NS
y=-0.007-x + 3.03

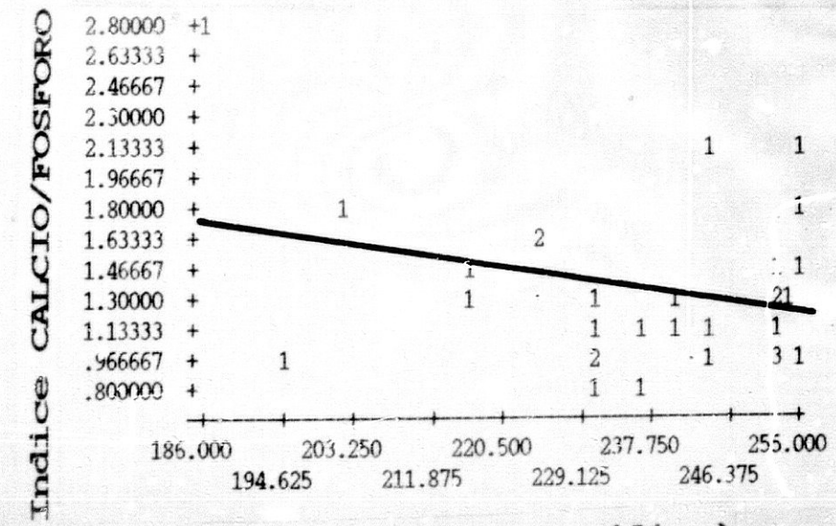


TABLA XXVIII. COMPARACION DE LAS CORRELACIONES (r_1 y r_2) DE LA MADUREZ FETAL Y LOS MARCADORES BIOQUIMICOS SERICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO , DEL ESTADO DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO Y DE LAS INTERCORRELACIONES ENTRE ESTOS, DETERMINADOS EN ARTERIA UMBILICAL(AU) Y PERIODO NEONATAL PRECOZ (P-I), EN LOS RECIEN NACIDOS A TERMINO (edad gestacional ≥ 37 semanas).

	AU		P-I				
	r_1 (n)	p_1	r_2 (n)	p_2	z_1-z_2	$(S_{z1-z2})a$	p
EG-BGP/PTH	-0.18(77)	#	-0.47(25)	*	0.328	0.485	NS
EG-PTH	-0.26(77)	*	0.12(25)	#	0.146	0.485	NS
BGP-P	-0.36(95)	*	0.003(25)	#	0.373	0.474	NS
BGP-Ca/P	0.31(95)	*	0.08(25)	#	0.400	0.474	NS
PTH-P	0.24(77)	*	-0.15(25)	#	0.395	0.474	NS
PTH-Ca/P	-0.32(77)	*	0.12(25)	#	0.211	0.474	NS

(Ver Tabla XXV).

TABLA XXIX. COMPARACION DE LAS CORRELACIONES (r_1 y r_3) DE LA MADUREZ FETAL Y LOS MARCADORES BIOQUIMICOS SERICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO , DEL ESTADO DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO Y DE LAS INTERCORRELACIONES ENTRE ESTOS, DETERMINADOS EN ARTERIA UMBILICAL(AU) Y PERIODO NEONATAL TARDIO (P-II), EN LOS RECIEN NACIDOS A TERMINO (edad gestacional ≥ 37 semanas).

	AU		P-II				
	r_1 (n)	p_1	r_3 (n)	p_3	z_1-z_3	$(S_{z1-z3})a$	p
BGP-PTH	-0.26(77)	*	-0.21(25)	#	0.053	0.485	NS
BGP-P	-0.36(95)	*	0.42(25)	*	0.823	0.617&	<0.01
BGP-Ca/P	0.31(95)	*	-0.51(25)	*	0.882	0.617&	<0.01
PTH-P	0.24(77)	*	0.05(25)	#	0.294	0.485	NS
PTH-Ca/P	-0.32(77)	*	-0.11(25)	#	0.221	0.485	NS
BGP/PTH-Ca/P	0.27(77)	#	-0.44(25)	*	0.748	0.617&	<0.01

(Ver Tabla XXV).

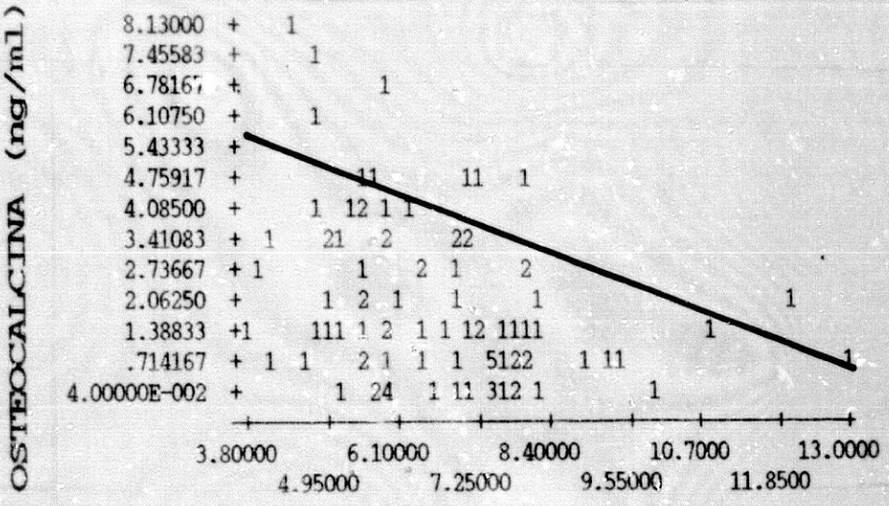
Figura 51. Representación gráfica de la comparación de correlaciones entre osteocalcina y fosforemia, en arteria umbilical (n: 95, r: -0.36, p<0.001) y periodo neonatal tardio (n: 25, r: o.42, p<0.05), en recién nacidos a término (test de transformación "z" de "r" de Fisher, p<0.01).

RECIEN NACIDOS A TERMINO

ARTERIA UMBILICAL

Figura 51

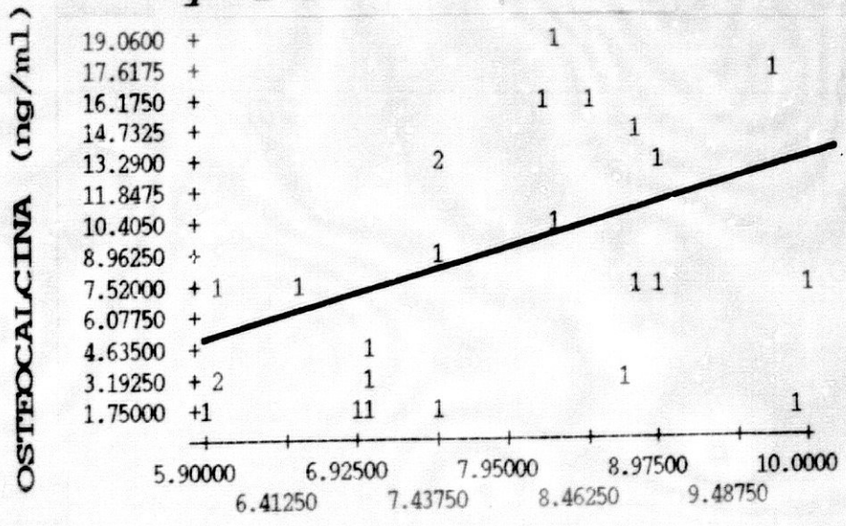
n: 95
r: −0.36
$F_{1,93}$ = 13.92
t: 3.73
p<0.001
y= −0.32·x + 7.46



Test de transformación "z" de FISHER:
r_{AU} vs r_{PNT}
p<0.01

PERIODO NEONATAL TARDIO

n: 25
r: 0.42
$F_{1,23}$ = 4.98
t: 2.23
p<0.05
y= 1.90·x − 6.01



($p<0.01$, test de Fisher) (Figura 52). La tendencia positiva del índice BGP/PTH con el índice Ca/P observada en AU (n: 77, r: 0.27), se invierte y se hace significativa en el periodo II (n: 25, r: -0.44), mostrando diferencias estadisticamente significativas entre ambos grupos ($p<0.01$, test de Fisher) (Figura 53).

5) VALORACION SOMATOMETRICA Y COMPARACION DE LOS MARCADORES BIOLOGICOS SERICOS DE LOS ESTADOS DEL"TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P) DE NEONATOS PRETERMINO EN EL PERIODO NEONATAL TARDIO (GRUPO DE ESTUDIO) VERSUS (VS) LOS DETERMINADOS EN ARTERIA UMBILICAL (AU) EN RECIEN NACIDOS A TERMINO (GRUPO CONTROL), PARA UNA EDAD POSTCONCEPCIONAL HOMOGENEA ENTRE AMBOS GRUPOS.

La tabla XXX recopila las edades gestacionales postconcepcional y postnatal de los grupos que se comparan. Recoge asimismo, las características somatométricas y los parámetros biológicos que se analizan y comparan.

Como resultados más notables, cabe destacar:

5.1.) Que para una edad postconcepcional homogénea (268. 57 ± 2.49 vs 272.65 ± 0.85 dias postconcepción, p:NS), los neonatos nacidos antes de término (EG: 247.19 ± 1.79 dias) muestran un peso más bajo ($p<0.0005$), menor longitud ($p<0.0005$) y perímetro cefálico ($p<0.0005$), a los 21.38 ± 1.94 dias postnatales que los neonatos a término a los 0 dias, cuando las edades postconcepcionales se hacen homogéneas (test de rechazo de muestras extremas) (Figuras 54 y 55).

5.2.) Respecto a los marcadores serobiológicos del

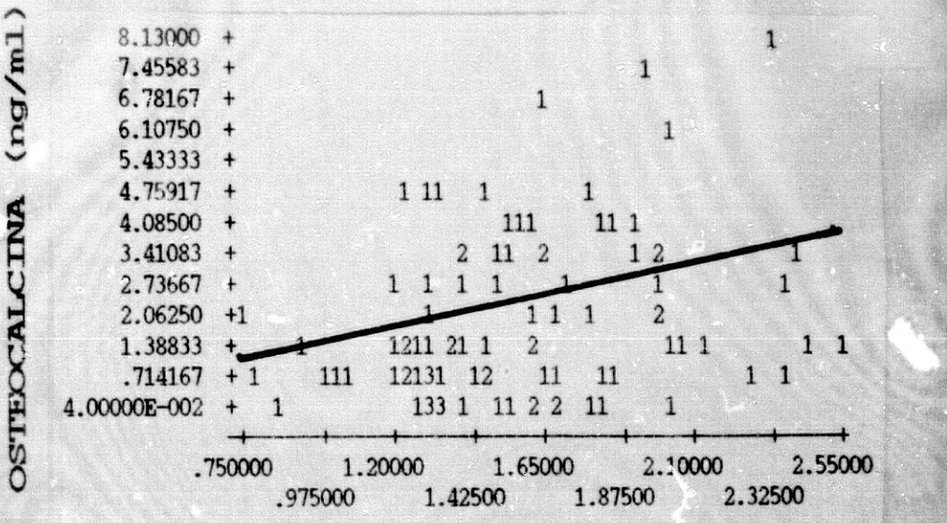
Figura 52.- Representación gráfica de la comparación de correlaciones entre osteocalcina e índice calcio/fósforo, en arteria umbilical n: 95, r: 0.31, p<0.001) y periodo neonatal tardío (n: 25, r: -0.51, p<0.01), en recién nacidos a término (test de transformación "z" de "r" de Fisher, p<0.01).

RECIEN NACIDOS A TERMINO

ARTERIA UMBILICAL

Figura 52

n: 95
r: 0.31
$F_{1,93}$= 10.10
t: 3.17
p<0.001
y= 1.48-x − 0.06



Test de transformación "z" de FISHER:
r_{AU} VS r_{PNT}
p<0.01

PERIODO NEONATAL TARDIO

n: 25
r: −0.51
$F_{1,23}$= 8.14
t: 2.85
p<0.01
y= −13.96-x + 25.59

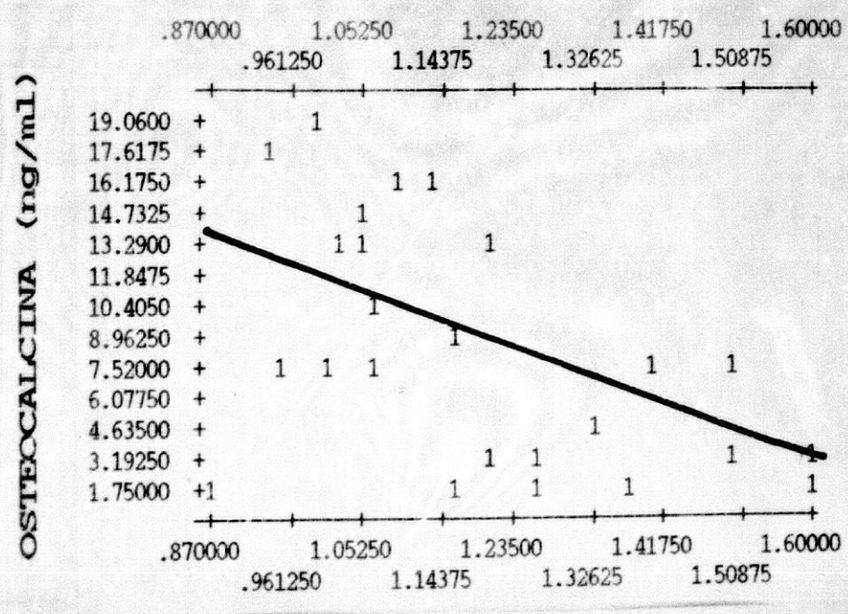
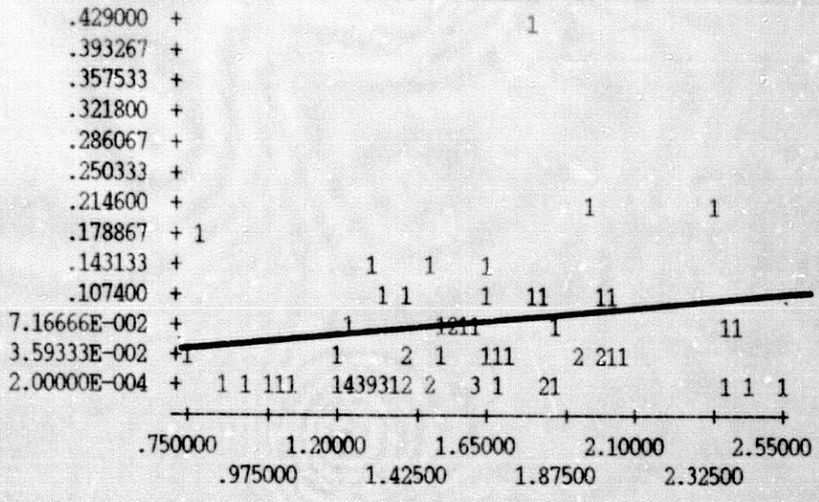


Figura 53.- Representación gráfica de la comparación de correlaciones entre índice calcio/fósforo e índice osteocalcina/parathormona, en arteria umbilical (n: 77, r: 0.77, $p<0.001$) y periodo neonatal tardío (n: 25, r: -0.44, $p<0.01$), en recién nacidos a término (test de transformación "z" de "r" de Fisher, $p<0.01$).

Figura 53

ARTERIA UMBILICAL

n: 77
r: 0.27
$F_{1,75}$= 5.87
t: 2.42
p<0.01
Y= 0.04·x − 0.01



Test de transformación "z" de FISHER:
r_{AU} VS r_{PNT}
p<0.01

PERIODO NEONATAL TARDIO

n: 25
r: −0.44
$F_{1,23}$= 5.49
t: 2.34
p<0.01
Y= −0.25·x + 0.49

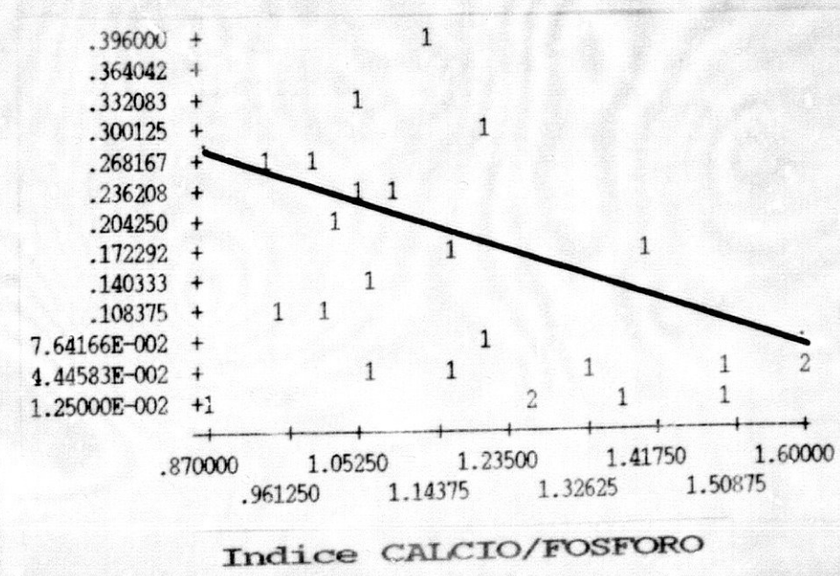


TABLA XXX. VALORACION SOMATOMETRICA Y COMPARACION DE LOS MARCADORES BIOLOGICOS SERICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P) DE NEONATOS PRETERMINO EN EL PERIODO NEONATAL TARDIO (GRUPO DE ESTUDIO) VERSUS LOS DETERMINADOS EN ARTERIA UMBILICAL (AU) EN RECIEN NACIDOS A TERMINO (GRUPO CONTROL), PARA UNA EDAD POSTCONCEPCIONAL (EPC) HOMOGENEA ENTRE AMBOS GRUPOS.

	Grupo Control(AU)	Grupo Estudio	t	p
EG	272.65 ± 0.85(66)*	247.19 ± 1.79(21)	13.83	<0.0005
EP	0	21.38 ± 1.94(21)	-	-
EPC	272.65 ± 0.85(66)	268.57 ± 2.49(21)	1.95	NS
P (gr)	3306 ± 50(66)	2502 ± 113(21)	7.23	<0.0005
T/L(cm)	51.20 ± 0.26(66)	47.80 ± 0.72(21)	5.37	<0.0005
PC (cm)	35.46 ± 0.16(66)	33.10 ± 0.40(21)	6.26	<0.0005
BGP (ng/ml)	2.54 ± 0.23(66)	9.57 ± 1.47(21)	7.50	<0.0005
PTH (pgr/L)	63.14 ± 5.03(54)	72.40 ± 7.64(21)	0.97	NS
FA (UI/L)	103.52 ± 7.24(51)	147.70 ± 20.21(10)	2.33	<0.05
Indice BGP/PTH	0.06 ± 0.008(54)	0.16 ± 0.003(21)	4.20	<0.005
Ca (mgr/dl)	9.99 ± 0.10(66)	9.06 ± 0.08(21)	4.78	<0.005
P (mgr/dl)	6.82 ± 0.21(66)	8.46 ± 1.59(21)	1.66	NS
Indice Ca/P	1.55 ± 0.04(66)	1.33 ± 0.70(21)	2.31	<0.01

EG: edad gestacional; EP: edad postnatal; EPC: edad postconcepcional; P: peso; T/L: talla o longitud; PC: perímetro cefálico; BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia; P: fosforemia; *: media ± SEM (número de casos); t: t de Student; p: nivel de significancia (ANOVA y test de Welch); NS: no significativo.

Figura 54.- Representación gráfica de la edad gestacional y postconcepcional homogénea de los recién nacidos pretérmino (G-I; n:21) a los 21.38±1.94 días de vida postnatal, y a término (G-II; n:66) (arteria umbilical) en los que se comparan los marcadores séricos de remodelamiento óseo (osteocalcina, parathormona, fosfatasas alcalinas) y del estado metabólico fosfocálcico (calcio y fósforo).

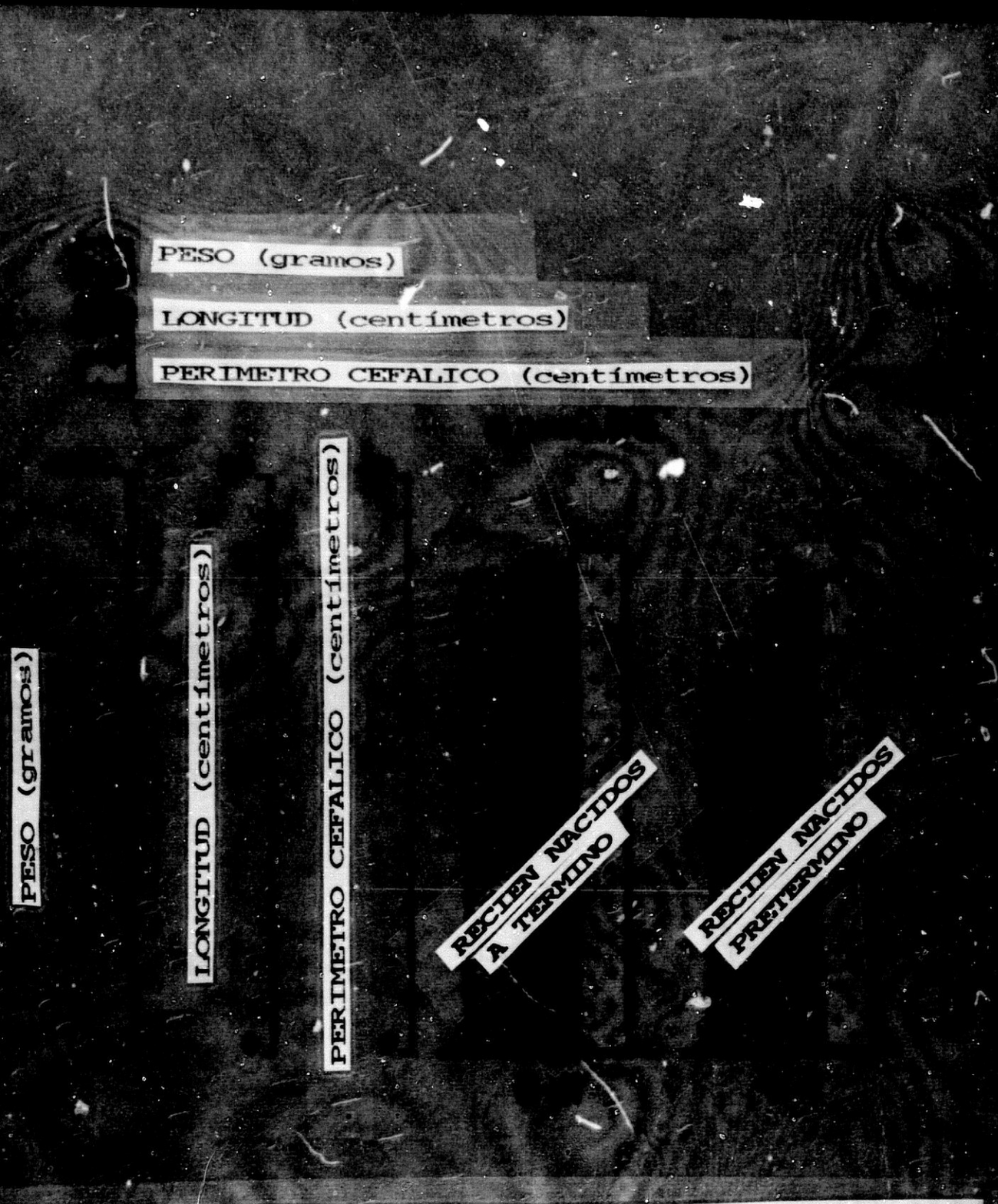


Figura 55.- Representación gráfica de la somatometría básica (peso, longitud y perímetro cefálico) de los recién nacidos pretérmino (G-I; n:21) a los 21.38±1.94 días de vida postnatal, y a término (G-II; n:66) (arteria umbilical) en los que se comparan los marcadores séricos de remodelamiento óseo (osteocalcina, parathormona, fosfatasas alcalinas) y del estado metabólico fosfocálcico (calcio y fósforo).

estado del "turnover" óseo: los ién nacidos pretérmino, a las 21.38 ± 1.94 dias de vida postnatal muestran un aumento significativo de BGP ($p<0.005$) y FA ($p<0.005$), sin modificaciones significativas de los niveles séricos de PTH respecto a los nacidos a término en los 0 dias de vida (J), para una edad postconcepcional homogénea (Figura 56).

5.3.) Respecto a los marcadores serobiológicos del estado metabólico fosfocálcico: en estos nacidos pretérmino, se observa un descenso en los niveles séricos del calcio ($p<0.0005$) y un aumento de los niveles de fósforo, aunque sin significación estadística respecto a los determinados en AU de nacidos a término para una edad postconcepcional homogénea (Figura 57).

6) ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CORRELACIONES DE LOS MARCADORES BIOLOGICOS SERICOS DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH) Y DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P) EN ARTERIA UMBILICAL (AU) DE RECIEN NACIDOS A TERMINO Y DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO, A LOS 21.38 ± 1.94 DIAS DE VIDA POSTNATAL Y A UNA EDAD POSTCONCEPCIONAL HOMOGENEA CON EL GRUPO DE RECIEN NACIDOS A TERMINO (Tablas XXXI, XXXII y XXXIII).

De la comparación de las correlaciones que resultaron estadisticamente significativas en AU de los neonato a término y en los recién nacidos pretérmino a los 21.38 ± 1.94 dias de vida a una edad postconcepcional homogénea, se constata que: a) la correlación negativa de la BGP con la PTH demostrada en el grupo de de nacidos a término en AU ($n:54$, $r: -0.28$, $p<0.05$), no mostró diferencias rspecto a las determinadas en los nacidos pretérmino en el periodo

Figura 56.- Representación gráfica de la comparación de los marcadores séricos del remodelamiento óseo (osteocalcina, parathormona, fosfatasas alcalinas e índice osteocalcina/parathormona) de los recién nacidos pretérmino (G-I; n:21) a los 21.38±1.94 días de vida postnatal, y a término (G-II; n:66) (arteria umbilical).

Figura 57.- Representación gráfica de la comparación de los marcadores séricos del metabolismo fosfocálcico (calcio y fósforo) de los recién nacidos pretérmino (G-I; n:21) a los 21.38±1.94 días de vida postnatal, y a término (G-II; n:66) (arteria umbilical).

TABLA XXXI. MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LOS MARCADORES SEROBIOLOGICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (Ca Y P) EN ARTERIA UMBILICAL (AU) DE RECIEN NACIDOS A TERMINO (A UNA EDAD POSTCONCEPCIONAL HOMOGENEA CON LA EDAD POSTNATAL DEL GRUPO DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO).

EG	1.00(*)							
	(66)($)							
BGP	-0.23	1.00						
	(66)	(66)						
PTH	0.04	-0.28	1.00					
	(54)	(54)	(54)					
FA	-0.27	0.21	0.04	1.00				
	(51)	(51)	(43)	(51)				
BGP/PTH	-0.13	0.81	-0.49	0.08	1.00			
	(54)	(54)	(54)	(43)	(54)			
Ca	-0.09	-0.05	-0.17	-0.13	0.007	1.00		
	(66)	(66)	(54)	(51)	(54)	(66)		
P	0.08	-0.40	0.15	-0.01	-0.23	-0.06	1.00	
	(66)	(66)	(54)	(51)	(54)	(66)	(66)	
Ca/P	-0.17	0.35	-0.25	-0.01	0.29	0.38	-0.87	1.00
	(66)	(66)	(54)	(51)	(54)	(66)	(66)	(66)

BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; BGP/PTH: índice osteocalcina/parathormona; Ca: calcemia; P: fosforemia; Ca/P: índice calcio/fósforo; (*): coeficiente de correlación; ($): número de casos correlacionados.

TABLA XXXII. MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LOS MARCADORES SEROBIOLOGICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (Ca Y P) EN EL PERIODO NEONATAL TARDIO, A UNA EDAD POSTNATAL DE 21.38 ± 1.94 DIAS DE VIDA DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (A UNA EDAD POSTCONCEPCIONAL HOMOGENEA CON EL GRUPO DE RECIEN NACIDOS A TERMINO, DETERMINADOS EN ARTERIA UMBILICAL).

EG	1.00(*)								
	(21)($)								
EPC	0.63	1.00							
	(21)	(21)							
BGP	-0.13	-0.03	1.00						
	(21)	(21)	(21)						
PTH	0.24	-0.13	-0.34	1.00					
	(21)	(21)	(21)	(21)					
FA	0.04	0.31	0.18	-0.02	1.00				
	(9)	(9)	(9)	(9)	(10)				
BGP/PTH	-0.13	0.09	0.90	-0.48	-0.03	1.00			
	(21)	(21)	(21)	(21)	(9)	(21)			
Ca	0.12	0.14	-0.47	0.22	-0.28	-0.40	1.00		
	(21)	(21)	(21)	(21)	(9)	(21)	(21)		
P	-0.28	-0.03	0.29	-0.14	-0.20	0.34	-0.03	1.00	
	(21)	(21)	(21)	(21)	(9)	(21)	(21)	(21)	
Ca/P	0.20	0.008	-0.21	-0.001	0.12	-0.17	0.02	-0.44	1.00

BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; BGP/PTH: índice osteocalcina/parathormona; Ca: calcemia; P: fosforemia; Ca/P: índice calcio/fósforo; (*): coeficiente de correlación; ($): número de casos correlacionados.

TABLA XXXIII. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CORRELACIONES (r_1 y r_2) DE LOS MARCADORES BIOLOGICOS SERICOS DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P) EN ARTERIA UMBILICAL (AU) DE RECIEN NACIDOS A TERMINO (GRUPO CONTROL) Y DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO A LOS 21.38 ± 1.94 DIAS DE VIDA POSTNATAL (GRUPO DE ESTUDIO), A UNA EDAD POSTCONCEPCIONAL HOMOGENEA PARA AMBOS GRUPOS.

	Grupo control		Grupo estudio				
	r_1 (n)	p_1	r_2 (n)	p_2	z_1-z_2	$(S_{z1-z2})a$	p
BGP-PTH	-0.28(54)	*	-0.35(21)	#	0.067	0.501	NS
BGP-P	-0.40(66)	*	0.29(21)	#	0.721	0.651&	<0.01
BGP-Ca	-0.05(66)	#	-0.47(21)	*	0.460	0.501	NS

(Ver Tabla XXV).

neonatal tardío(n: 21, r: -0.35, p:NS) (p:NS, test de Fisher) (Figura 58); b) la osteocalcina sigue una correlación lineal simple e inversa con los niveles séricos de fósforo inorgánico (n: 66, r: -0.40, p<0.0005) en AU, correlación que muestra diferencias estadisticas con las determinadas en suero de neonatos pretérmino en el periodo neonatal tardío (n:21, r:0.29, p:NS) (p<0.01, test de Fisher) (Figura 59); y c) la correlación que siguen la BGP y el Ca séricos en este último grupo de neonatos (n:21, r: -0.47, p<0.05), no mostró diferencias significativas cuando se comparó con la relación de la BGP y Ca séricos en AU de los nacidos a término (n:66, r: -0.05, p:NS) (p:NS, test de Fisher) (Figura 60).

7) COMPARACION DE LOS INCREMENTOS DE LONGITUD DE LOS RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL Y DE LOS INCREMENTOS SEROBIOLOGICOS DE LOS MARCADORES DEL"TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P), ENTRE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (<37 semanas de gestación) Y A TERMINO (≥37 semanas de gestación), A UNA EDAD POSTNATAL HOMOGENEA.

En la tabla XXXIV, se recogen los valores medios de los incrementos de longitud y de los incrementos de los parámetros serobiológicos analizados durante el periodo neonatal, en los recién nacidos pretérmino y a término y se establecen, mediante una comparación de medias (ANOVA y test de Welch), las diferencias estadisticamente significativas, destacando: a una edad postnatal media de 15.85 ± 1.2 (± SEM) dias (rango 8-30 dias) y para una edad postconcepcional homogénea (determinada mediante un test de rechazo de muestras extremas) que, los recién nacidos

TABLA XXXIV. COMPARACION DE LOS INCREMENTOS DE LONGITUD Y DE LOS INCREMENTOS DE LOS NIVELES SERICOS BIOLOGICOS DE LOS MARCADORES DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO (Ca Y P), ENTRE RECIEN NACIDOS A TERMINO (edad gestacional ≥37 semanas) Y PRETERMINO (edad gestacional <37 semanas), PARA UNA EDAD POSTNATAL HOMOGENEA (#).

	<37 s		≥37 s	t	p
Edad gestacional(dias)	237 ± 3.30	(*)	274 ± 2.02		
Edad postnatal: rango	8-30				
(dias) x ± SEM	15.85 ± 1.20				
Incrementos:					
Longitud (cm)	1.40 ± 0.23(31)		0.48 ± 0.07(25)	3.48	<0.05
Osteocalcina (ng/ml)	6.39 ± 1.01(31)		5.20 ± 1.21(25)	0.76	NS
Parathormona (pmol/L)	-10.91 ± 8.41(31)		-9.10 ± 7.45(25)	0.6	NS
Fosfatasa alcalina(UI/L)	60.82 ± 14.18(17)		21.26 ± 9.94(22)	2.25	<0.05
Calcemia (mg/dl)	0.50 ± 0.17(31)		0.49 ± 0.18(25)	0.04	NS
Fosforemia (mg/dl)	0.04 ± 0.3(31)		0.93 ± 0.29 (25)	2.10	<0.05

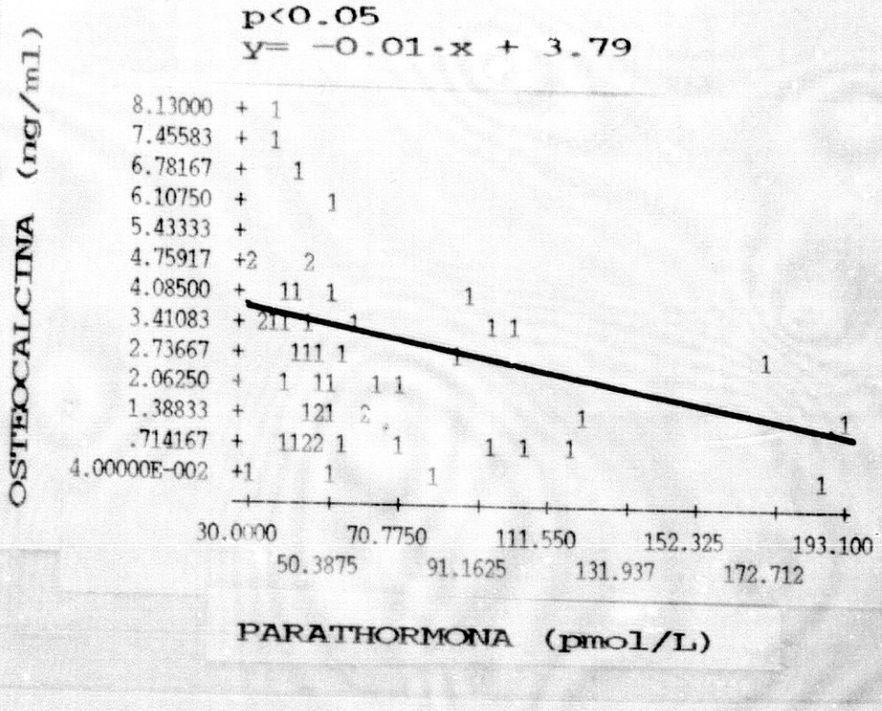
#: test de rechazo de muestras extremas; t: t de Student; p: nivel de significancia (ANOVA y test de Welch); *: media ± SEM; NS: no significativo; s: semanas

Figura 58.- Representación gráfica de la comparación de los índices de correlación (test de transformación "z" de "r" de Fisher) entre la correlación de la osteocalcina con la parathormona séricas de los recién nacidos pretérmino a los 21.4 ± 1.9 dias de vida postnatal frente a la correlación en arteria umbilical de recién nacidos a término.

RECIEN NACIDOS A TERMINO:
ARTERIA UMBILICAL

Figura 58

n: 54
r: −0.28
$F_{1,52}$= 4.59
t: 2.14
p<0.05
y= −0.01·x + 3.79



Test de transformación "z" de "r" de Fisher:

$r_{pretérmino:\ período\ neonatal}$

versus

r a término: arteria umbilical

p: NS

RECIEN NACIDOS PRETERMINO:
PERIODO NEONATAL

n: 21
r: −0.35
$F_{1,19}$= 2.61
t: 1.61
p: NS
y= −0.07·x + 14.41

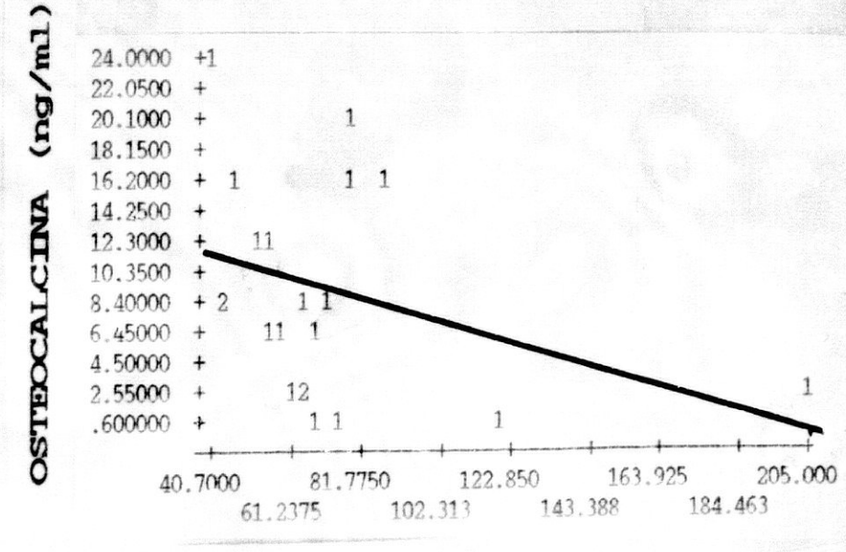
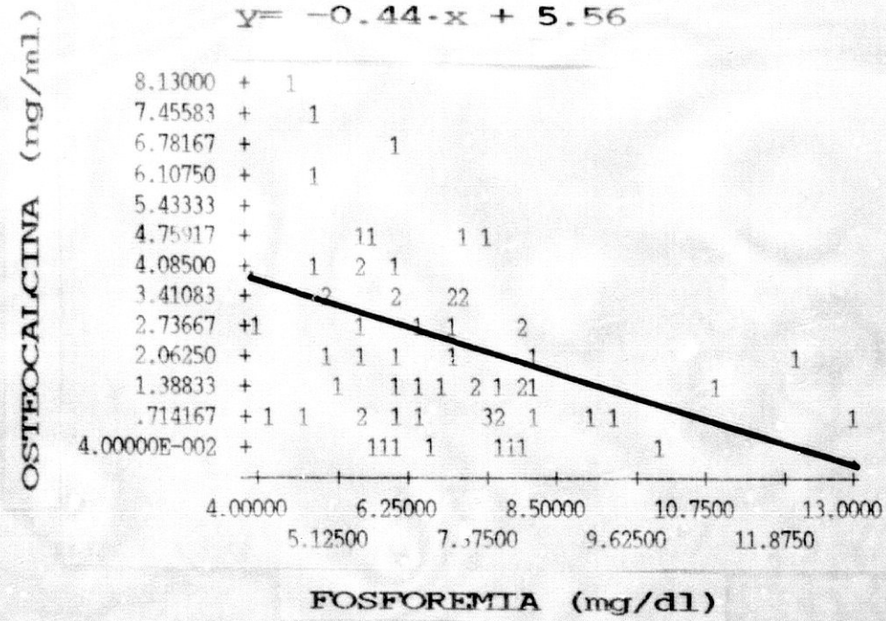


Figura 59.- Representación gráfica de la comparación de los índices de correlación (test de transformación "z" de "r" de Fisher) entre la correlación de la osteocalcina con el fósforo séricos de los recién nacidos pretérmino a los 21.4 ± 1.9 dias de vida postnatal frente a la correlación en arteria umbilical de recién nacidos a término.

RECIEN NACIDOS A TERMINO:
ARTERIA UMBILICAL

Figura 59

n: 66
r: −0.40
$F_{1,64}$ = 12.48
t: 3.53
p<0.0005
y= −0.44·x + 5.56



Test de transformación "z" de "r" de Fisher:
$r_{pretérmino:\ período\ neonatal}$
versus
$r_{a\ término:\ arteria\ umbilical}$
p<0.01

RECIEN NACIDOS PRETERMINO:
PERIODO NEONATAL

n: 21
r: 0.29
$F_{1,19}$ = 1.79
t: 1.34
p: NS
y= 0.27·x + 7.27

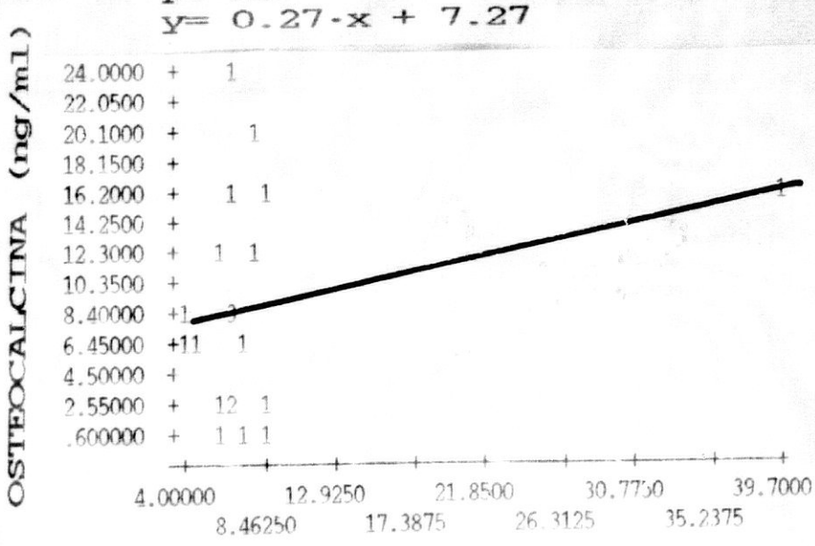
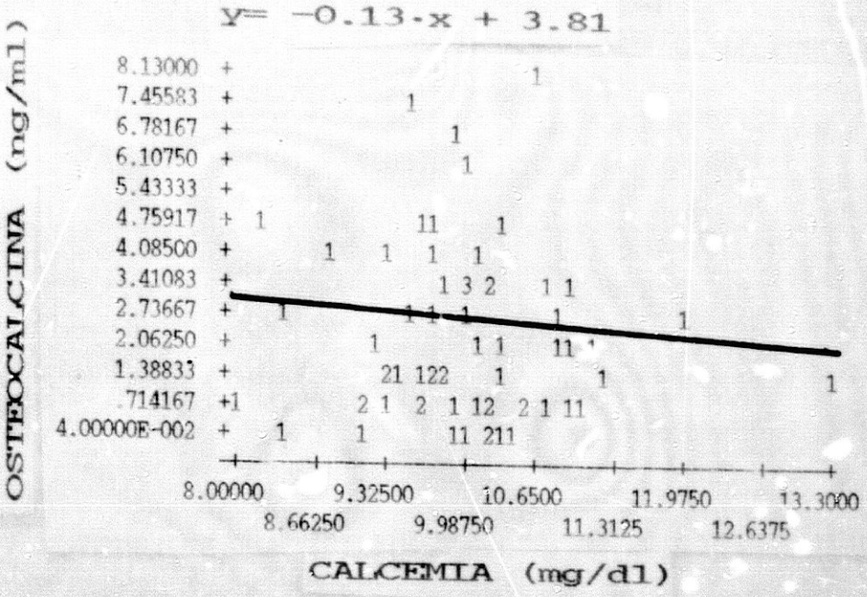


Figura 60.- Representación gráfica de la comparación de los índices de correlación (test de transformación "z" de "r" de Fisher) entre la correlación de la osteocalcina con el calcio séricos de los recién nacidos pretérmino a los 21.4 ± 1.9 dias de vida postnatal frente a la correlación en arteria umbilical de recién nacidos a término.

RECIEN NACIDOS A TERMINO:
ARTERIA UMBILICAL

Figura 60

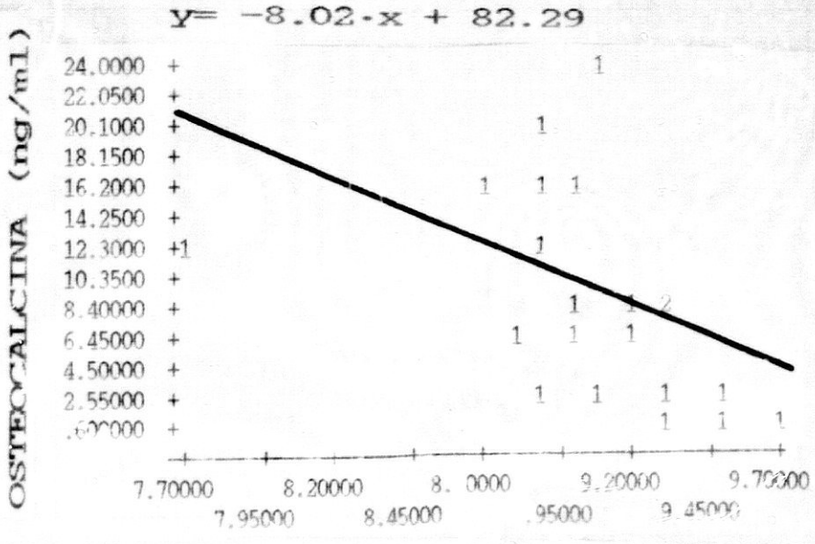
n: 66
r: −0.05
$F_{1,64}$= 0.21
t: 0.46
p: NS
y= −0.13·x + 3.81



Test de transformación "z" de "r" de Fisher:
r pretérmino: periodo neonatal
versus
r a término: arteria umbilical
p: NS

RECIEN NACIDOS PRETERMINO:
PERIODO NEONATAL

n: 21
r: −0.48
$F_{1,19}$= 5.63
t: 2.37
p<0.01
y= −8.02·x + 82.29



pretérmino crecen más que los nacidos a término (1.40 ± 0.23 cm vs o.48 ± 0.07 cm, t: 3.48, p<0.005), muestran mayor actividad sérica de las FA (60.82 ± 14.18 UI vs 21.86 ± 9.98 UI, t: 2.25, p<0.05) y por el contrario niveles de fosforemia significativamente más bajos (0.04 ± 0.3 vs 0.93 ± 0.29, t: 2.10, p<0.05).

8) ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CORRELACIONES DE LOS INCREMENTOS DE LONGITUD CON LOS MARCADORES SEROBIOLOGICOS DEL ESTADO DEL "TURNOVER" OSEO (BGP, PTH Y FA) Y DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO (Ca Y P) EN EL PERIODO NEONATAL DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (Tablas XXXV y XXXVI) Y TERMINO (Tablas XXXVII y XXXVIII) PARA UNA EDAD POSTNATAL HOMOGENEA (Tabla XXXIX).

8.1.) Recién nacidos pretérmino.

Se constata una correlación lineal simple y directa de los incrementos de talla en el periodo neonatal con los incrementos de calcemia (n:31, r:0.42, t:2 51, p<0.01; regresión y= 0.55·x + 1.12) (Figura 61).

8.2.) Recién nacidos a término.

Los incrementos de talla, durante el periodo neonatal, de los recién nacidos que han completado la gestación, se correlacionan de forma directa con los dos marcadores de actividad de formación ósea: con la BGP (n:25, r: 0.52, t:2.91, p<0.01; y= 0.03·x + 0.30) (Figura 62) y con la FA (n:25, r: 0.47, t:2.42, p<0.05; regresión: y= 0.004·x + 0.43) (Figura 63).

Los incrementos de talla (W) durante el periodo

TABLA XXXV. ANALISIS DE CORRELACION DE LOS INCREMENTOS DE TALLA EN EL PERIODO NEONATAL, CON LOS INCREMENTOS DE LOS MARCADORES BIOQUIMICOS DEL METABOLISMO OSEO EN RECIEN NACIDOS PRETERMINOS (edad gestacional <37 semanas).

#Talla	1.00(31) (*)					
#BGP	-0.02(31)	1.00(31)				
#PTH	-0.08(31)	-0.13(31)	1.00(31)			
#Ca	0.42(31)	0.09(31)	-0.04(31)	1.00(31)		
#P	0.02(31)	0.20(31)	-0.13(31)	0.30(31)	1.00(31)	
#FA	0.12(17)	-0.06(17)	-0.10(17)	0.12(17)	0.18(17)	1.00(17)

BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia total: P:fosforemia; #: incremento ; (*) r (n): "r" de Pearson (número de casos correlacionados).

TABLA XXXVI. ANALISIS DE DE REGRESION DE LOS INCREMENTOS DE TALLA EN EL PERIODO NEONATAL CON LOS INCREMENTOS (#) DE LOS MARCADORES BIOQUIMICOS DEL METABOLISMO OSEO EN RECIEN NACIDOS PRETERMINOS (edad gestacional <37 semanas) (n:31).

MARCADOR BIOQUIMICO	r	cd	a	b	$F_{1,29}$	t	p
#BGP	-0.02	-	-	-	-	-	-
#PTh	-0.08	-	-	-	-	-	-
#FA	0.12	-	-	-	-	-	-
#Ca	0.42	0.18	0.55	1.12	6.33	2.51	<0.01
#P	0.02	-	-	-	-	-	-

BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasa alcalina; Ca: calcemia total; P: fosforemia; r: coeficiente de correlación; cd: coeficiente de determinación; a: coeficiente de regresión; b: término independiente; F: F de Snedecor (Anova de regresión); t: t de Student; p; nivel de significancia. (Regresión: y= a.x + b).

TABLA XXXVII. ANALISIS DE CORRELACION DE LOS INCREMENTOS DE TALLA Y LOS DE LOS VALORES BIOQUIMICOS DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO Y LOS FACTORES REGULADORES DEL "TURNOVER" OSEO EN EL PERIODO NEONATAL DE RECIEN NACIDOS A TERMINO (edad gestacional ≥ 37 semanas).

#Talla	1.00(31) (*)					
#BGP	0.52(25)	1.00(25)				
#PTH	-0.10(25)	-0.30(25)	1.00(25)			
#Ca	0.32(25)	0.07(25)	0.11(25)	1.00(25)		
#P	0.07(25)	-0.01(25)	-0.35(25)	-0.22(25)	1.00(25)	
#FA	0.48(22)	0.29(22)	0.0004(22)	0.09(22)	-0.10(22)	1.00(22)

BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia total; P:fosforemia; #: incremento ; (*) r (n): "r" de Pearson (número de casos correlacionados).

TABLA XXXVIII. ANALISIS DE REGRESION DE LOS INCREMENTOS DE TALLA EN EL PERIODO NEONATAL CON LOS INCREMENTOS (#) DE LOS MARCADORES BIOQUIMICOS DEL METABOLISMO OSEO EN RECIEN NACIDOS A TERMINO (n:25).

MARCADOR BIOQUIMICO	r	cd	a	b	$F_{1,23(1)}$ $F_{1,20(2)}$	t	p
#BGP	0.52	0.27	0.04	0.30	8.48(1)	2.91	<0.05
#PTH	-0.10	-	-	-	-	-	-
#FA	0.47	0.23	0.004	0.43	5.86(2)	2.42	<0.05
#Ca	0.32	-	-	-	-	-	-
#P	0.07	-	-	-	-	-	-

BGP: osteocalcina; PTH: parathormona; FA: fosfatasas alcalinas; Ca: calcemia total; P:fosforemia; r: coeficiente de correlación; cd: coeficiente de determinación; a: coeficiente de regresión; b: término independiente; F: F de Snedecor (grados de libertad); t: t de Student; p: grado de significancia. (regresión: y= a.x + b).

TABLA XXXIX .COMPARACION DE LAS CORRELACIONES DEL INCREMENTO DE TALLA CON LOS INCREMENTOS (#) DE LOS MARCADORES BIOQUIMICOS SERICOS DEL "TURNOVER" OSEO (OSTEOCALCINA: BGP Y FOSFATASAS ALCALINAS: FA) Y CON LOS MARCADORES BIOQUIMICOS DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO (CALCIO: Ca), ENTRE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ Y TARDIO , DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (edad gestacional <37 semanas) Y RECIEN NACIDOS A TERMINO (edad gestacional ≥37 semanas).

	Recien nacidos pretérmino		Recien nacidos a término				
	r_1 (n)	p_1	r_2 (n)	p_2	z_1-z_2	$(S_{z_1-z}) \cdot a$	p
#BGP	-0.09 (31)	NS	0.52 (25)	<0.05	0.59	0.56$	<0.05
#FA	0.12 (17)	NS	0.48 (22)	<0.05	0.48	0.70	NS
#Ca	0.42 (31)	<0.05	0.32 (25)	NS	0.28	0.63	NS

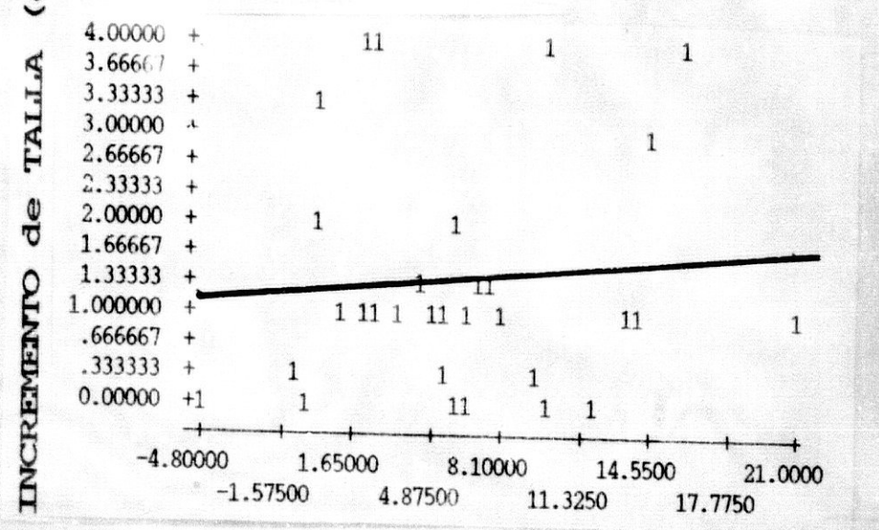
(ver Tabla XXV).

Figura 61.- Representación gráfica de la comparación de correlaciones entre incrementos de talla e incrementos de osteocalcir durante el periodo neonatal, en recién nacido etérmino (n:31, r: 0.09, p:NS) y a término (n >, r:0.52, p<0.05), (test de transformación "z de "r" de Fisher, p<0.05).

RECIEN NACIDOS PRETERMINO

Figura 61 PERIODO NEONATAL

n: 31
r_1: 0.09
$F_{1,29}$= 0.24
t: 0.49
p: NS
y= 0.02-x + 1.26



Test de transformación "z" de "r" de Fisher:
Pretérmino VS a término
p<0.05

RECIEN NACIDOS A TERMINO

PERIODO NEONATAL

n: 25
r_2: 0.52
$F_{1,23}$= 8.48
t: 2.91
p<0.05
y= 0.03-x + 0.30

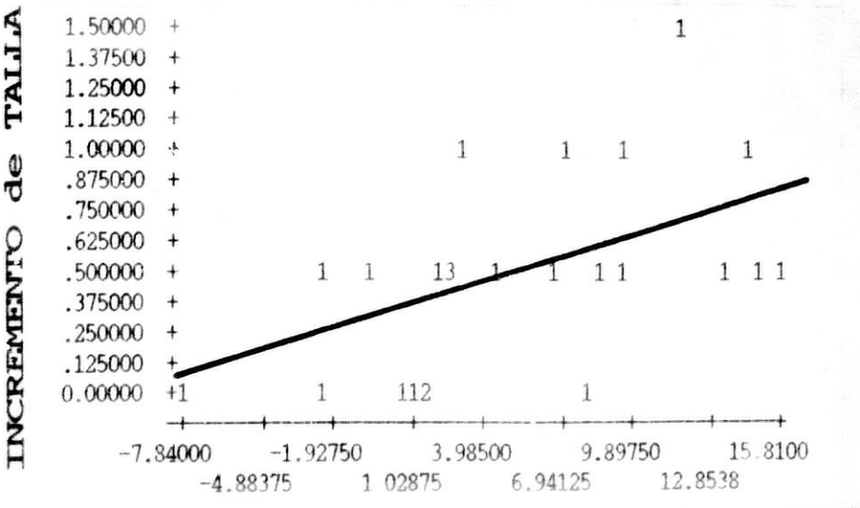


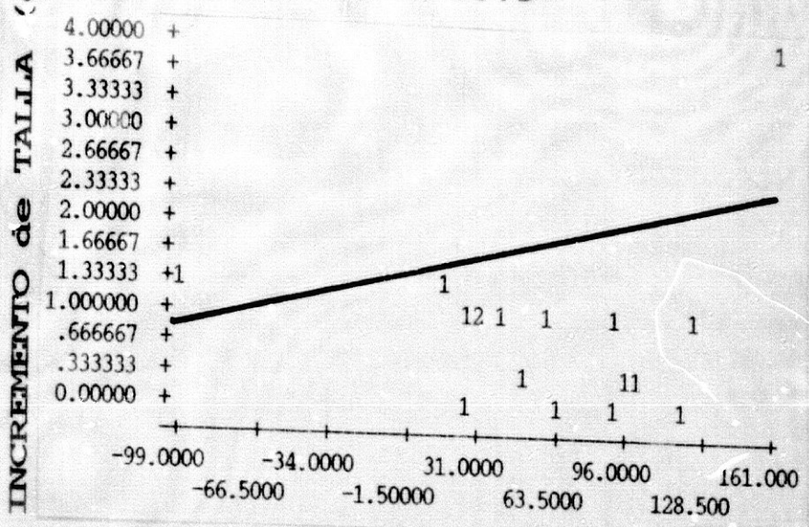
Figura 62.- Representación gráfica de la comparación de correlaciones entre incrementos de talla e incrementos de fosfatasas alcalinas, durante el periodo neonatal, en recién nacidos pretérmino (n:17, r: 0.12, p:NS) y a término (n: 22, r:0.48, p<0.05), (test de transformación "z" de "r" de Fisher, p:NS).

Figura 62

RECIEN NACIDOS PRETERMINO

PERIODO NEONATAL

n: 17
r_1: 0.12
$F_{1,15}$= 0.23
t: 0.48
p: NS
y= 0.01·x + 0.79



Test de transformación "z" de "r" de Fisher:
$r_{pretérmino}$ VS $r_{a\ término}$
p:NS.

RECIEN NACIDOS A TERMINO

PERIODO NEONATAL

n: 22
r_2: 0.48
$F_{1,20}$= 5.86
t: 2.42
p<0.05
y= 0.004·x + 0.43

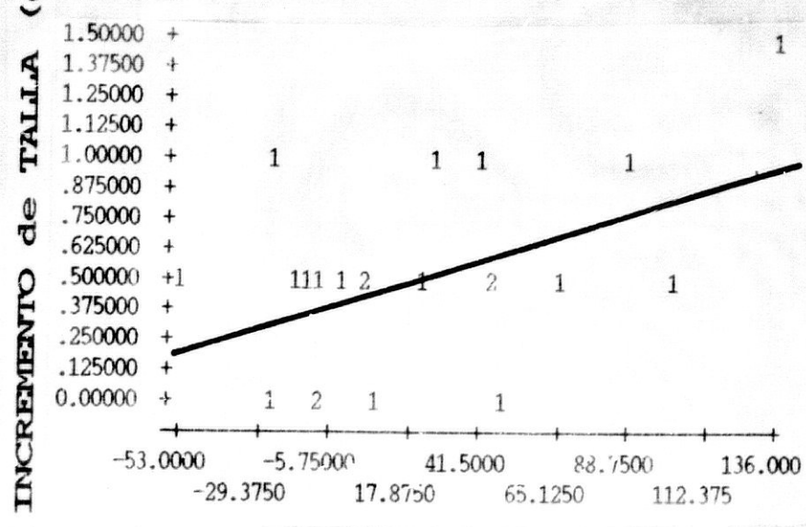


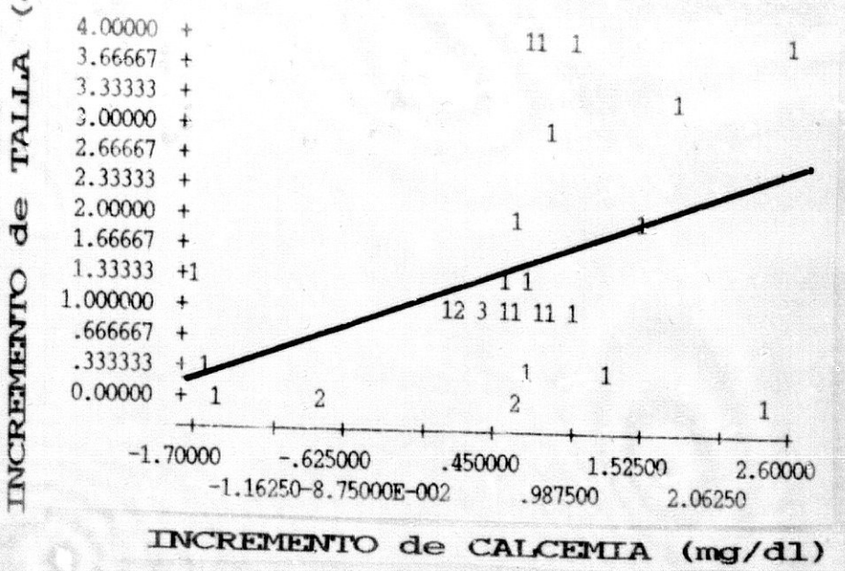
Figura 63.- Representación gráfica de la comparación de correlaciones entre incrementos de talla e incrementos de fosfatasas alcalinas, durante el periodo neonatal, en recién nacidos pretermino (n:31, r: 0.42, p<0.05) y a término (n: 25, r:0.32, p:NS), (test de transformación "z" de "r" de Fisher, p:NS).

RECIEN NACIDOS PRETERMINO

PERIODO NEONATAL

Figura 63

n: 31
r_1: 0.42
$F_{1,29}$= 6.33
t: 2.51
p<0.05
y= 0.55·x +1.12

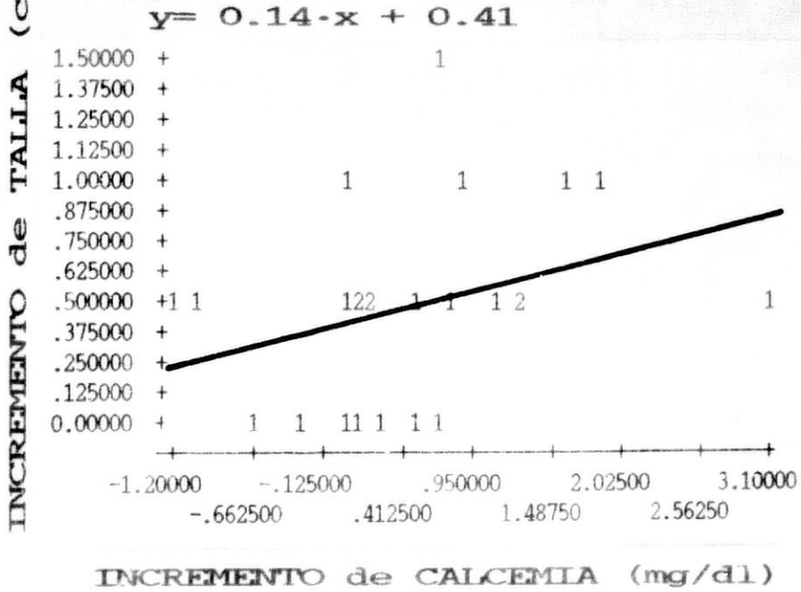


Test de transformación "z" de "r" de Fisher:
$r_{pretérmino}$ VS $r_{a\ término}$
p:NS.

RECIEN NACIDOS A TERMINO

PERIODO NEONATAL

n: 25
r_2: 0.32
$F_{1,23}$= 2.63
t: 1.62
p: NS
y= 0.14·x + 0.41



neonatal de los recién nacidos que completan la gestación muestran una correlación lineal múltiple con los incrementos séricos de BGP (X), FA (Y) y Ca (Z) (r: 0.63, CD: 0.40, $F_{experimental: 3,18}$: 4.03, $F_{teórica: 3,18}$: 3.16, $p<0.05$) y regresión: $W= 0.02 \cdot X + 0.003 \cdot Y + 0.09 \cdot Z + 0.26$).

8.3.) Comparación de los coeficientes de correlación de los incrementos de talla con los marcadores serobiológicos del "turnover" óseo (BGP, PTH y FA) y del estado metabólico fosfocálcico (Ca y P), que han resultado estadisticamente significativos en el grupo de recién nacidos pretérmino y/o término.

Como muestra la tabla XXXIX, resulta que la correlación del incremento de talla con la actividad sérica de FA y de los niveles de calcemia, es una característica homogénea para ambos grupos (recién nacidos pretérmino vs recién nacido a término) (r:0.12 vs r:0.48; p:NS, test de transformación "z" de "r" de Fisher) y (r:0.42 vs r:0.32; p:NS, test de transformación "z" de "r" Fisher) respectivamente, sin embargo la correlación del incremento de talla con el incremento de las concentraciones séricas de BGP, es una característica diferencial entre ambas muestras de neonatos (r:-0.09 vs r: 0.52; $p<0.05$, según el test de transformación "z" de "r" de Fisher).

CAPITULO V

DISCUSION V

DISCUSION.-

Analizados los resultados es imperativo realizar una valoración e interpretación de los mismos, contrastándolos con los aportados por otros autores que han desarrollado sus trabajos en la investigación básica y experimental o en la investigación clínica de manera que aunando conocimientos se puedan extraer conclusiones válidas y generales. La discusión que seguidamente se realiza tiene por objeto hacer hincapié en aquellos aspectos que sean aseverativos y "*motivo de tesis*", resaltar los que siendo subjetivos, permitan sentar las premisas de "*nuevas hipótesis de trabajo*" dentro de esta línea de investigación, y por último destacar los que puedan ser motivo de "*especulaciones*" que contribuyan, en alguna medida, a buscar otras vias de investigación que no se hayan contemplado en el presente modelo experimental, contribuyendo de esta forma a una mejor comprensión del metabolismo fosfocálcico y sus implicaciones sobre el crecimiento óseo.

La discusión se plantea y desarrolla en dos grandes apartados: El primero, donde se hace una valoración de los marcadores séricos del remodelamiento óseo en cordón umbilical y cotejo bibliográfico, apoyando las conclusiones generales acerca del papel que los mismos juegan en los fenómenos de remodelamiento, mineralización y resorción ósea en este período evolutivo de la vida. El segundo, en los que se discuten todos y cada uno de los cambios que acontecen en relación a estos marcadores del remodelamiento óseo en el tránsito de la vida intra a la extrauterina, reflejo de los cambios adaptativos y relacionados con la supresión del soporte de los factores materno-placentarios

que coadyuvan al bienestar del feto.

1.- CORDON UMBILICAL.

1.1.-OSTEOCALCINA

La osteocalcina (BGP) se encuentra principalmente en el hueso, concretamente unido a la hidroxiapatita (HAUSCHKA, 1975; PRICE, 1976a), y aunque en muy pequeñas concentraciones se detecta en el plasma saguíneo procedente de la nueva síntesis osteoblástica (PRICE, 1975).

Diversos autores han reportado que el feto tiene concentraciones de BGP más elevadas que la madre y que éstas muestran niveles inferiores cuando se comparan con la población no gestante, sobre todo al final del embarazo. GUNDBERG et al. (GUNDBERG, 1983) aporta en un artículo publicado en *"Clinica Chimica Acta"* que las concentraciones circulantes de BGP a la edad de un año se situan en un rango de 25 a 30 ng/ml, para niños preescolares y escolares es de 10 a 40 ng/ml, alcanzando un máximo antes de la pubertad, descendiendo poco después a los valores del adulto joven con pequeñas diferencias entre hombres y mujeres (6.8 ± 0.5 y 5.8 ± 0.5 ng/ml, respectivamente). MIMOUNI et al. (MIMOUNI, 1988), en adultos normales, recientemente ha cifrado un rango de BGP sérica entre 2 y 12 ng/ml. En cordón umbilical, los valores de BGP son ampliamente variables, según diversos autores, probablemente en relación con las diferencias técnicas en su determinación. El rango, según COLE et al. (COLE, 1985), oscilan entre 2.8 y 49.1 ng/ml, con un valor medio de 15.2 ± 1.5 ng/ml para recién nacidos entre 34 y 43 semanas de gesta-

ción. SHIMA et al. (SHIMA, 1985) aportan cifras algo más altas, con valores medios de 41.21 ± 2.47 ng/ml. AVRAMIDES et al. (AVRAMIDES, 1988) aportan cifras de BGP en vena umbilical de recién nacidos pretérmino (n: 9) de 11.8 ± 6.2 (± DS) ng/ml y en neonatos a término (n: 21) de 15.2 ± 6.9 ng/ml. RICO et al. (RICO, 1987) determinan en vena umbilical unos niveles de BGP de 19.0 ± 4.0 (± DS) ng/ml, significativamente superiores a los de arteria umbilical que resultaron de 11.2 ± 5.9 ng/ml para neonatos a término. MIMOUNI et al. (MIMOUNI, 1988) aporta cifras en cordón umbilical de recién nacidos de una gestación y parto sin complicaciones en 55 ± 10 (± DS) ng/ml. NARBONA et al. (NARBONA, 1988) en el XVII Congreso Español de Pediatría ha comunicado que en neonatos a término el rango de BGP en vena umbilical oscila entre 0.002 y 8.12 ng/ml, con un valor medio de 1.96 ± 0.26 (± SEM) ng/ml. Estas concentraciones de cordón umbilical. en general, resultan ser más altas que las de sus respectivas madres (COLE, 1985; SHIMA, 1985; RICO, 1987; CATALA, 1987; NARBONA, 1988). Se ha descrito también un ritmo circadiano de BGP (COUCH, 1984; GUNDBERG, 1985a; SAGESSE, 1986).

No hay que olvidar que la circulación feto-placentaria ofrece una posibilidad única para el estudio de los cambios que ocurren en el organismo fetal, al vincularse por vias independientes las sustancias aportadas por la madre y/o placenta (vena umbilical) y la utilización de las mismas por parte del feto (arteria umbilical), pudiéndose cuantificar las diferencias, que en último extremo, no son más que el reflejo de los cambios acontecidos a su paso por el feto y la placenta.

En el presente estudio se ha constatado que los recién nacidos entre las 26 y 42 semanas de gestación tienen concentraciones de BGP significativamente más elevadas en la vena que en la arteria umbilical (3.08 ± 0.23 ng/ml vs 2.46 ± 0.18 ng/ml, $p<0.0005$) (tabla IX). Por tanto, cabe preguntarse: Primero, ¿ es que el feto, o la unión feto-placentaria, produce y regula los niveles séricos de "osteocalcina" originada en el hueso fetal y/o en la placenta?; segundo, ¿ es posible un transporte activo transplacentario materno-fetal que contribuya a que las concentraciones de BGP del feto estén aumentadas en la vena, respecto las determinadas en la arteria umbilical o a las del plasma materno?; y, tercero, ¿ qué significación teleológica puede tener el hecho que la "osteocalcina" se halle en concentraciones más elevadas en la sangre de retorno hacia el feto ?.

Las respuestas a estas cuestiones sólo pueden quedar parcialmente contestadas con el modelo experimental planeado para el estudio que aqui se reporta:

En primer lugar, el hecho que las concentraciones de BGP en la vena sean más elevadas que en la arteria umbilical podrían hacer pensar en un transporte activo transplacentario materno-fetal, sobre todo si se tiene en cuenta que las concentraciones maternas son más bajas que en sus hijos (RICO, 1987; NARBONA 1988), pero no descartan la participación de la placenta en la síntesis de estas proteinas que contienen ácido gammacarboxiglutámico dependiente de la vitamina K, como ya ha sido demostrado (FRIEDMAN, 1987), si bien hay dudas acerca de la identidad molecular-

estructural con la osteocalcina producida en el hueso.

El que la BGP esté más elevada en la vena que en la arteria umbilical hace muy sugestiva la idea que en la placenta puedan existir células con fenotipo osteoblástico (PRICE, 1981a; BERESFORD, 1984) con capacidad de síntesis de BGP y que esta pueda jugar algún papel en el transporte activo de calcio del torrente circulatorio de la madre al feto, con la participación de la 1,25 $(OH)_2$ D_3 (GUNDBERG, 1983a; ZERWECK, 1985), aunque la síntesis de BGP es posible en ausencia de esta hormona (LIAN, 1982). Esta posibilidad podría ser contemplada, sabido que este polipéptido de aproximadamente 6500 daltons de peso molecular, muestra la propiedad específica de unir calcio en dos "locus" de unión no cooperativos y otros tres "locus" más débiles; la competición para estos "locus" de unión sigue un orden decreciente con otros iones bivalentes del modo siguiente: $Ca^{2+} > Mg^{2+} > Sr^{2+} > Ba^{2+}$ y son reemplazados competitiva y facilmente y a bajas concentraciones por La^{3+} y Tb^{3+}. La descarboxilación térmica de residuos de Gla en osteocalcina bovina ha demostrado que están directamente involucrados en la unión de Ca^{2+} libre en la superficie de absorción de la proteina para los precipitados de fosfato cálcico (GALLOP, 1985).

Sin embargo, la hipótesis que la BGP pudiera intervenir en el transporte activo del calcio transplacentario, Y en base a los resultados del presente estudio, deberia ser rechazada ya que no existe una relación simple de las concentraciones de BGP con las de calcio en vena umbilical (n: 120, r: 0.08, p: NS) (tabla X). SHIMA et al. (SHIMA,

1985), tampoco pudieron demostrar ninguna correlación de las concentraciones de calcio (y fósforo) con las variaciones de los niveles de BGP (se supone que sus 15 muestras de suero de cordón umbilical recogidas en el parto fueron tomadas de vena umbilical, aunque en su publicación no queda explícito). COLE et al. (COLE, 1985) tampoco pudieron demostrar una correlación de los niveles de calcio con los de BGP.

Por otro lado, la calcemia fetal aumenta en proporción directa al tiempo de gestación (n: 120, r: 0.46, $p<0.0125$) (tabla XIII), en tanto que los niveles séricos de BGP siguen una correlación negativa con la edad gestacional (n: 120, r: -0.23, $0.0125<p<0.05$) (tabla XIII). Esta última correlación que no pudo ser demostrada por RICO et al. (RICO, 1987) debido probablemente a la limitación del número de casos que comprende su estudio (n: 18, r: -0.16, p:NS), debería interpretarse como *"un signo sérico de desaceleración del ritmo de formación ósea y por tanto del crecimiento conforme avanza la gestación en el último periodo de la misma"* (LUBCHENKO, 1970).

Cabe decir, no obstante, que estos resultados no rechazan de forma categórica que la BGP no pudiera tener alguna participación en el transporte activo de calcio materno-placento-fetal porque el modelo experimental, si bien se proponia analizar algunas relaciones del estrés del parto con los marcadores del "turnover" óseo y del estado metabólico fosfocálcico, no contemplaba las influencias de dicho estrés sobre el probable efecto antagonizador que se derivan de las consecuencias de la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (elevación de las concen-

traciones séricas de hormonas adrenocorticotropa y cortisol) (CACCIARI, 1976; BAYES, 1986), sobre la acción estimuladora de la 1,25 $(HO)_2$ D_3 en la síntesis de la BGP (BERESFORD, 1984).

Cuando se valora el grado de estrés intraparto [hipoxia intraparto: intensidad más tiempo de duración, determinado por la acidosis (pH) en arteria umbilical], puede observarse que al subdividir los 120 neonatos que forman la casuística de estudio en cordón umbilical en dos subgrupos, según que el pH_{au} fuera <7.20 (n: 22, pH_{au}: 7.15 ± 0.0008) o ≥7.20 (n: 88, pH_{au}: 7.26 ± 0.005) (t: 8.72, p<0.0005), las concentraciones de BGP circulantes resultaron de 1.89 ± 0.27 ng/ml y 2.58 ± 0.22 ng/ml respectivamente (t: 1.41, p:NS), y además no existe una relación simple entre el grado de estrés (pH_{au}) y los niveles de BGP en los vasos umbilicales (n: 120, r: 0.04, p: NS) (tabla XII), ello apoyaría que el grado de acidosis ha tenido poco efecto sobre la hipotética inhibición de la síntesis placentaria (u ósea fetal) de BGP. Estos resultados entran en contradicción con los aportados por COLE et al. (COLE, 1985) en un artículo publicado en *"The Journal of Pediatrics"*, donde señala que los neonatos con puntaje de Apgar al nacimiento ≤ 7 puntos tuvieron valores medios de osteocalcina más bajas (n: 8, 8.7 ± 1.3 ng/ml) que los neonatos con puntajes del test de Virginia Apgar de 8 a 10 (n: 38, 16.6 ± 1.1 ng/ml) (p<0.03). Dadas las contradicciones de estos resultados, sería arriesgado establecer una conclusión definitiva acerca de la influencia de la acidosis intraparto sobre los niveles y/o la capacidad de síntesis, ya sea de origen óseo o placentario, ya sea sobre el

hipotético transporte transplacentario de BGP.

Asimismo, el grado de acidosis intraparto (pH_{au}), en los límites de la casuística analizada, no ha influido de manera esencial en los niveles de calcemia en los vasos umbilicales (ni hubo una relación simple entre el pH de arteria umbilical y el resto de los marcadores del "turnover" óseo ni con la fosforemia) (tabla XII), lo que podría ser interpretado, si se aceptara la participación de la BGP en el transporte transplacentario de calcio, como una escasa influencia inhibitoria del estrés en dicho mecanismo.

Respecto de si es o no probable un transporte activo de BGP a través de la placenta desde la madre al feto cabe decir: si se tomara en consideración solamente que los niveles séricos de osteocalcina de vena umbilical están significativamente más elevados que los de arteria umbilical y no se tuviera en cuenta la probable participación de la placenta en la síntesis de BGP, se podría especular que existe un transporte materno fetal. Aunque tanto los recién nacidos pretérmino como los que han completado la gestación, muestran concentraciones séricas de BGP más elevadas en las muestras analizadas nada más nacer (0.82 ± 0.13 dias de vida postnatal para los nacidos pretérmino y 1.38 ± 0.93 dias de vida para los nacidos a término) frente a los valores determinados en los vasos umbilicales (3.44 ± 0.51 ng/ml vs 3.21 ± 0.56, p: NS; y, 3.69 ± 0.93 ng/ml vs 2.26 ± 0.18, $p<0.05$, respectivamente) y aumentan aun más en el periodo neonatal tardío (a los 19.22 ± 1.70 y 11.72 ± 1.95 dias de vida postnatal, respectivamente) con diferencias

estadisticamente significativas respecto al periodo neonatal precoz (test "t" para muestras apareadas) (9.93 ± 1.10 ng/ml y 8.91 ± 1.14 ng/ml, respectivamente) (tablas XV y XVI), siendo muy demostrativo de que el feto y el recién nacido (en los límites de edad gestacional de la casuística estudiada) es capaz de formar su propia osteocalcina.

Una reciente aportación de la Dra. A. AVRAMIDES del "Hippocretion Hospital" (Thessalonick, Grecia) al "XI European Congress of Perinatal Medicine" , celebrado en Roma (Italia) en el mes de abril de 1988, , confirman la idea, de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio que se discute, que el feto y el recién nacido producen su propia osteocalcina. En su investigación realizada en 30 neonatos, 9 de ellos prematuros sanos de 31.5 ± 1.4 (±DS) semanas de gestación y 21 recién nacidos a término (≥ 37 semanas de gestación), demuestra que a las 3 semanas de edad postnatal las concentraciones de BGP habian aumentado de 11.8 ± 6.2 (± DS) ng/ml en cordón umbilical a 26.4 ± 9.85 ng/ml (p= 0.002) en los nacidos pretérmino, y de 15.2 ± 6.9 ng/ml a 24.76 ± 5.45 ng/ml (p= 0.002) en los nacidos a término.

Otra reciente aportación de RICO et al. (RICO, 1987) del Hospital Universitario de San Carlos (Universidad Complutense, Madrid) y publicada en Acta Ginecológica, es muy demostrativa, y acorde con los resultados de la presente investigación, que la BGP en la sangre venosa de cordón umbilical es significativamente más elevada que la de arteria y la de sangre materna [19.0 ± 4.0 (± DS) ng/ml versus 11.2 ± 5.9 y 2.2 ± 1.2, respectivamente, $p<0.01$]. Las concentraciones de BGP determinadas en la sangre materna

son más bajas que las de sus hijos en el momento de nacer ($p<0.01$) y también más bajas que en mujeres no gestantes de una edad similar [2.2 ± 1.2 (± DS) vs 6.2 ± 1.2 ng/ml, $p<0.001$], y esto les ha hecho postular un posible paso transplacentario de BGP materno-fetal; sin embargo, ellos mismos demuestran que no hay una correlación de los niveles séricos de BGP del cordón con los de la madre.

Otro resultado del presente estudio que apoyaría que es la unión feto-placentaria, con escasa o nula participación de los niveles séricos de BGP materna, lo que determinaría los niveles sanguíneos de BGP fetales es la fuerte correlación lineal simple y directa de las concentraciones séricas de BGP de la vena y la arteria umbilical (n: 120, r: 0.80, t: 14.31, $p<0.0005$; regresión: $y= 0.64 \cdot x + 0.46$) (tabla XI), que además es la correlación más significativa de las constatadas entre vena y arteria umbilical de todos los marcadores séricos del estado del "turnover" óseo y metabólico fosfocálcico, probablemente estos últimos más influencidos por factores maternos. Esta correlacion arterio-venosa en cordón umbilical de las tasas séricas de BGP también ha podido ser demostrada por RICO et al. (RICO, 1987), (n:18, r: 0.87, $p<0.001$) altamente significativa; y las correlaciones arterio-venosas de cordón umbilical de los niveles séricos de calcio, fósforo y hormona paratiroidea (n: 96, r: 0.56, r: 0.70 y r: 0.48, $p<0.0001$, respectivamente) ya habian sido reportados por PITKIN et al. (PITKIN, 1980). Más recientemente el grupo de trabajo del Servicio de Neonatología y Bioquímica del Hospital "La Paz" de Madrid (MARTINEZ, 1988), también han constatado la existencia de una correlación arterio-venosa de los niveles

séricos de la PTH (n: 28, r: 0.70, p<0.001).

Si el feto no tuviera bien desarrollada la capacidad de síntesis de la BGP y dado que el "turnover" sérico de la misma es muy rápido (3 horas de intervalo entre la nueva síntesis en el interior de la célula y el recambio completo en suero) (PRICE, 1983) las concentraciones de osteocalcina circulantes descenderian significativamente inmediatamente trás el nacimiento, si hubieran dependido de forma predominante de un transporte transplacentario o de la síntesis en la placenta, y esto, como más adelante se discute no ocurre al mantenerse incluso elevarse las concentraciones séricas de BGP en el periodo neonatal inmediato-precoz.

Al margen de que se acepte sin reservas que el feto nace con capacidad de sintetizar BGP, no sólo manteniendo, sino elevando sus niveles séricos de este marcador del remodelamiento óseo a las pocas horas de vida postnatal, no descartan la posibilidad de un trasiego transplacentario del mismo.

Estos hechos y la aportación de SHIMA et al. (SHIMA, 1985) de que no hay una correlación lineal simple entre las concentraciones de BGP materno-fetales y la sugerencia hecha por COLE et al. (COLE, 1985) que la BGP materna y fetal sean de procedencia diferente, pudieran hacer pensar que no hay efectivamente ninguna relación entre el polipéptido gammacarboxilado materno y el fetal.

NARBONA et al. (NARBONA, 1988) comunican que en 46 recién nacidos (edad gestacional: 277 ± 1.3 dias; peso al

nacimiento: 3132 ± 90 gr, talla: 49 ± 1.1 cm) en los que se realizó concomitantemente determinaciones de BGP en sangre venosa de cordón umbilical y en muestras de sangre materna (edad de las madres: 26 ± 0.7 años), las concentraciones séricas de BGP de vena umbilical fueron significativamente más elevadas que las de sus respectivas madres (1.95 ± 0.26 ng/ml vs 1.15 ± 0.18 ng/ml, t: 3.29, $p<0.001$, test "t" de Student para muestras apareadas) y además comprobaron una correlación lineal simple y directa de los niveles circulantes de BGP fetales y maternos (n: 46, r: 0.43, t: 3.17, $p<0.001$; regresión: $y= 0.62 \cdot x + 1.25$). Los mismos autores plantean la cuestión desde el propio título de la comunicación: ¿ Atraviesa o no la osteocalcina la placenta?.

Entonces, si la unión feto-placentaria, y sin rechazar de forma categórica la posibilidad de un transporte activo de BGP de la madre al feto, mantienen elevadas concentraciones de este marcador del "turnover" óseo en el "conceptus", cabe plantearse ¿ qué significación teleológica tiene este hecho?. Muchos investigadores mantienen que los niveles plasmáticos de BGP podrían ser usados como un marcador del crecimiento o "turnover" óseo (GUNDBERG, 1983; DE LA PIEDRA, 1987). En opinión de PEREZ CANO (PEREZ CANO, 1987), y recogida en una amplia revisión bibliográfica sobre este marcador óseo, los elevados niveles de BGP no serian más que la expresión de un cierto efecto inhibidor sobre la excesiva mineralización ósea, efecto que favorecería el crecimiento óseo en esta etapa de la vida. Actualmente no existen dudas de que la BGP determinada en el plasma es idéntica a la extraida de la matriz ósea

(PRICE, 1983) y que ambos se asocian fuertemente a la hidroxiapatita extraida del hueso, indicando que tanto su composición como su estructura son idénticas. Además, la elevación de los niveles séricos de BGP se relacionan claramente con fases de reabsorción ósea (PRICE, 1981).

El nivel de BGP encontrado en el hueso representa BGP en el suero asociado a hidroxiapatita en el hueso (PRICE, 1980). En realidad, el nivel de BGP en el hueso es esencialmente idéntico al predicho por la cantidad de BGP en plasma y a la propia afinidad de la BGP por la hidroxiapatita. Estudios experimentales en ratas (PRICE, 1981), han demostrado que un 7 % de la BGP inyectada intravenosamente se acumula en el hueso.

Estos datos acumulados en la experimentación animal y el hecho que la BGP de sangre venosa fetal sea más elevada que la de arteria umbilical hacen pensar que, ya sea la producción placentaria de BGP, ya sea el paso transplacentario de proteinas gamma-carboxiladas, representen un mecanismo de reserva o protección para asegurar el normal crecimiento óseo intrauterino, al posibilitar que la BGP circulante se fije a la hidroxiapatita del hueso evitando una potencial alteración de los fenómenos de mineralización ósea. Esta hipótesis podría ser avalada por el conocimiento de la acción teratogénica de la "warfarina" (DELGADO A, 1979; GALLOP, 1980; HALL, 1980), antagonista de la vitamina K que interviene en la gamma-carboxilación post-traduccional del ácido glutámico estructural de la BGP, sobre el feto de mujeres que reciben tratamientos anticoagulantes con este fármaco durante el periodo embrionario del embarazo, consistente en un desarrollo defectuoso del hueso y

caracterizado por una "condrodistrofia calcificante congénita".

1.2.- HORMONA PARATIROIDEA (PTH).

Las concentraciones séricas de PTH de arteria (n: 102) y vena (n: 102) de cordón umbilical no mostraron diferencias significativas (67.50 ± 4.12 pmol/L vs 61.63 ± 3.42, p: NS) (tabla IX), y estuvieron fuertemente correlacionadas (n: 102, r: 0.51, p<0.0005; regresión: y= 0.61·x + 29.72) (tabla XI) y las únicas correlaciones cruzadas que fue posible hallar de la PTH con la madurez fetal (o edad gestacional), grado de estrés intraparto ($pH_{a\,u}$), el resto de los marcadores séricos del "turnover" óseo (BGP y FA), calcio y fósforo, como marcadores séricos del estado metabólico fosfocálcico, fueron de la PTH con la BGP, en los límites de la significación estadística y practicamente tan solo cabe hablar de tendencia (n: 102, r: -0.20, p<0.05); una correlación lineal e inversa de la PTH con la calcemia (n: 102, r: -0.24, p<0.01; regresión: y= -11.59·x + 180.84) y directa con la fosforemia, en los límites de la significación estadística, en realidad una tendencia, (n: 102, r: 0.23, p<0.05), lo que hace que la PTH se correlacione negativamente con el índice Ca/P (n: 102, r: -0.30, p<0.005; regresión: y= -31.09·x + 112.96) (tablas X, XII y XIII). Aunque no se pudo establecer una correlación simple de los niveles séricos de la PTH con la edad gestacional, las concentraciones séricas de PTH en la arteria umbilical de los recién nacidos pretérmino resultaron significativamente más altas que las de los neonatos nacidos a término (77.92 ± 10.00 pmol/L vs 64.12 ± 4.35, p<0.0005) (tabla

XIV).

PITKIN et al. (PITKIN, 1980) encuentran niveles séricos de PTH de arteria inferiores a los de vena umbilical [4.93 ± 1.71 (± DS) µEq ml vs 5.50 ± 1.81, p<0.05], lo que contrasta con los resultados del presente estudio; sin embargo, coinciden en la existencia de una correlación simple y directa de las concentraciones séricas de esta hormona entre ambos vasos umbilicales (n: 21, r: 0.48, p<0.001). Este mismo grupo de trabajo al estudiar las correlaciones cruzadas entre los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo, tan sólo pudieron comprobar una correlación entre estos dos últimos elementos minerales, como se discutirá más adelante. Por el contrario, MARTINEZ et al. (MARTINEZ, 1988) afirman que las concentraciones de PTH de arteria son superiores a las de vena [2.27 ± 1.31 (± DS) mUI/ml vs 2.07 ± 1.13, p<0.001] y coinciden con los datos aportados en el presente estudio y con PITKIN et al.(PITKIN, 1980), en que existe una correlación, fuertemente positiva, entre la PTH de ambos vasos del cordón umbilical (n: 26, r: 0.91, p<0.001).

Al no hallar diferencias estadisticamente significativas entre las concentraciones séricas de PTH arterio-venosas de cordón umbilical, se hace dificil estar de acuerdo con los resultados reportados por PITKIN et al. (PITKIN, 1980) que afirman la existencia de una correlación lineal simple y directa entre los niveles circulantes de PTH del feto (cordón umbilical) y las de la madre, lo que les hizo especular con la existencia de un posible trasiego materno-fetal de esta hormona. MARTINEZ et al. (MARTINEZ,

1988), demuestran también una correlación materno-fetal de las PTH inmunorreactiva circulantes. SENTERRE Y SALLE (SENTERRE, 1987) afirman que la PTH no atraviesa la placenta y que no existe una correlación entre los niveles de PTH en cordón umbilical y la de las madres. Otros trabajos reafirman estos resultados aportados por estos autores (GAREL, 1972; NORTHROP, 1979; ROYER, 1981). Se admite (SCHEDEWIE, 1979; PITKIN, 1980) que el feto posee un mecanismo de secreción de PTH no supresible y dependiente de otros factores mal conocidos, además del calcio, que influirian la síntesis, secreción o acción periférica de la hormona. Varios estudios han reportado que no existen diferencias de niveles de PTH circulantes entre la madre y el feto (VILLANUEVA, 1987; NARBONA, 1988), interpretándose como que las altas concentraciones relativas de Ca fetal no suprimirian la síntesis hormonal de las glándulas paratiroideas fetales. Se ha postulado la existencia de un sistema de retroalimentación calcio dependiente, pero que operaria a un umbral de calcemia distinto en la vida intra y extrauterina, como si el feto expuesto a una hipercalcemia relativa prolongada requiriera unas mayores variaciones de calcemia para poder observar modificaciones en los niveles de PTH circulantes, como parece acontecer después del parto (VILLANUEVA, 1987). De esta misma opinión son TSANG (TSANG, 1977) y DURAN (DURAN, 1982), que no descartan la hipótesis que la hipercalcemia relativa en la sangre fetal sirva para amortiguar la excesiva actividad de la hormona sobre un hueso en formación, impidiendo una excesiva resorción ósea. Podría pensarse que las variaciones de calcemia sólo tendrían influencia sobre la glándula paratiroides del feto después del parto (KEATON, 1978; WHISETT, 1980; COOPER,

1985).

Los resultados aquí reportados en arteria umbilical de los recién nacidos inmaduros (tabla XIV) evidencian, de acuerdo con la mayor parte de los autores citados (GAREL, 1972; TSANG, 1977; KEATON, 1978; NORTHROP, 1979; SCHEDEWEI, 1979; WHISE, 1980; ROYER, 1981; COOPER, 1985; VILLANUEVA, 1987; SENTERRE, 1987; NARBONA, 1988), que concomitante a una hipercalcemia hay un hiperparatiroidismo relativo, lo que indica el poco efecto que produce la primera sobre la síntesis-secreción de la parathormona fetal. Otro aspecto de interés es que en el suero de arteria umbilical hay una hiperfosforemia, lo que hace que el índice Ca/P sea más bajo que en la arteria umbilical de recién nacidos a término (1.18 ± 0.06 vs 1.57 ± 0.03, p: NS), y por supuesto muy por debajo de los valores idóneos de la relación Ca/P que hay en el intersticio amorfo óseo cuando se produce la fijación de Ca y P en el hueso en forma de hidroxiapatita (RASMUSEN-BORDIER, 1973). Además la osteocalcina en la arteria umbilical de los nacidos pretérmino esta más elevada que en los término, para una actividad de FA equivalente. Todo este complejo equilibrio entre marcadores de remodelamiento óseo y estado metabólico fosfocálcico, permite concluir que hay una alta actividad de formación ósea, con predominio de la resorción sobre la mineralización, y esto justifica los altos niveles de PTH que presentan los pretérminos.

1.3.- FOSFATASAS ALCALINAS

No se pudieron demostrar diferencias estadisticamente

significativas de los niveles séricos de FA entre arteria y vena umbilical en el conjunto de los 96 neonatos en que se determinó (tabla IX), y se pudo comprobar una correlación lineal simple de la actividad enzimática entre ambos vasos umbilicales (r: 0.38, $p<0.0005$) (tabla XI).

Se ha reportado que la gestante al final del embarazo tiene unos niveles séricos de FA más elevados que el adulto normal y que no muestran diferencias con las determinadas en sangre de cordón umbilical (VILLANUEVA, 1987). Datos no publicados del equipo de trabajo que discute estos resultados son contradictorios con esta última aseveración. En un grupo de 46 gestantes al término del embarazo y sus respectivos recién nacidos en los que se determinó la activiad sérica de FA fue 116.06 ± 5.61 UI/L y en vena umbilical resultaron de 97.19 ± 4.99 UI/L (test "t" de Studen para muestras apareadas: $p<0.05$) (tabla XL), y además una correlación lineal simple y directa de la actividad sérica de FA entre las dos corrientes sanguíneas (n: 46, r: 0.44, t: 3.27, $p<0.001$; regresión: $y= 0.39 \cdot x + 51.54$) (tablas XLI). Esta casuística más numerosa que la de VILLANUEVA et al. (VILLANUEVA, 1987), que estudiaron sólo 14 parejas madre-hijo, hacen los resultados más fiables.

Las FA no se correlacionaron con el resto de marcadores séricos que reflejan el grado de remodelamiento óseo (BGP, PTH) ni con las concentraciones de Ca y P de arteria umbilical. Tampoco se correlacionó con el grado de madurez alcanzado al nacimiento (edad gestacional) (tabla XII). No se pudieron demostrar diferencias estadisticamente significativas de las tasas de actividad enzimática de arteria umbilical entre recién nacidos a término y pretérmino

TABLA XL.- COMPARACION DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE LOS MARCADORES DEL "TURNOVER" OSEO (OSTEOCALCINA, PARATHORMONA Y FOSFATASA ALCALINA) Y METABOLICO FOSFOCALCICO(CALCIO Y FOSFORO), ENTRE MADRE Y VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS A TERMINO (n: 46).

	MADRE		VENA UMBILICAL	p
BGP	1.15 ± 0.18	($)	1.96 ± 0.26	*
PTH	70.72 ± 5.05		65.94 ± 7.86	NS
FA	116.06 ± 5.61		97.92 ± 4.99	*
BGP/PTH	0.02 ± 0.005		0.03 ± 0.006	*
Ca	8.61 ± 0.12		9.81 ± 0.16	*
P	5.23 ± 0.29		7.47 ± 0.26	*
Ca/P	1.85 ± 0.09		1.37 ± 0.05	*

BGP: osteocalcina (ng/ml); PTH: parathormona (pmol/L); FA: fosfatasas alcalinas (UI/L); Ca: calcio mg/dl; P: fósforo (mg/dl); ($): media ± SEM; p: nivel de significancia; *: $p<0.05$ (test t de Student de muestras apareadas; NS: no significativo

TABLA XLI. ANALISIS DE REGRESION DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE LOS MARCADORES SERICOS DEL "TURNOVER" OSEO (OSTEOCALCINA, PARATHORMONA Y FOSFATASAS ALCALINAS) Y METABOLICO FOSFOCALCICO (CALCEMIA Y FOSFOREMIA), ENTRE MADRE Y VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS A TERMINO (n:46).

	r	cd	$F_{1,44}$	t	a	b	p
BGP	0.43	0.18	10.06	3.17	0.62	1.25	<0.01
PTH	0.13	0.02	0.85	0.92	---	---	NS
FA	0.44	0.19	10.70	3.27	0.39	51.54	<0.001
BGP/PTH	0.39	0.15	8.03	2.83	0.50	0.03	<0.01
Ca	0.51	0.26	15.43	3.93	0.70	3.80	<0.001
P	0.56	0.31	20.04	4.47	0.50	4.83	<0.005
Ca/P	0.54	0.30	18.58	4.31	0.28	0.85	<0.005

BGP: osteocalcina (ng/ml); PTH: parathormona (pmol/L); FA: fosfatasa alcalinas (UI/L); Ca: calcio (mg/dl); P: fósforo (mg/dl); r: coeficiente de correlación de Pearson; cd: coeficiente de determinación; F: F de Snedecor; t: t de Student; a: coeficente de regresión; b: término independiente; p: nivel de significancia; NS: no significativo.

(106.81 ± 5.7 UI/L vs 103.60 ± 3.11, t: 0.26, p: NS) (tabla XIV). Sin embargo, cuando se compara el grupo de neonatos pretérmino (n: 10) a los 21.38 ± 1.94 dias de vida postnatal, a una edad postconcepcional homogénea de 268.57 ± 2.49 dias de vida, con los recién nacidos a término (n: 51), a los 272.75 ± 0.85 dias de vida postconcepcional (p: NS) y cuyas determinaciones serobiológicas fueron realizadas en arteria umbilcal, la actividad sérica de las FA de los primeros había aumentado significativamente a la de los segundos (147.70 ± 20.21 UI/L vs 103.52 ± 7.24, $p<0.05$). Ello indica que el recién nacido pretérmino en condiciones adversas para desarrollar la normal osteoformación, mineralización y resorción ósea, responden con un aumento de las FA, reflejo de un intento de adaptación para mantener una actividad osteoblástica que intente asegurar el crecimiento que hubiera desarrollado en la vida intrauterina. Por tanto elevaciones de este marcador serobiológico podría ser tomado como parámetro de aumento de actividad osteoblástica intraútero en condiciones subóptimas de crecimiento óseo.

1.4.- CALCIO Y FOSFORO.

En el conjunto de las 240 muestras analizadas en la arteria (n: 120) y vena (n:120) umbilical se ha demostrado que no hay diferencias significativas entre las concentraciones de calcio y fósforo [9.85 ± 0.08 (± SEM) mg/dl versus 9.78 ± 0.09, p: NS; y, 7.01 ± 0.15 mg/dl vs 6.88 ± 0.15, p: NS, respectivamente] (tabla IX). Además, hay una correlación lineal simple y directa, altamente significativa, de las concentraciones séricas de calcio y fósforo entre ambos vasos umbilicales [Ca, n: 120, r: 0.48,

p<0.0005; regresión: y= 0.39·x + 5.96; y P: n: 120, r: 0.61, p<0.0005; regresión: y= 0.60·x + 2.87].

La calcemia de cordón umbilical sigue una correlación lineal simple y directa con la edad gestacional (n: 120, r: 0.46, p<0.0005; regresión: y= 0.02·x + 4.90), en tanto que los niveles séricos de fósforo se correlacionan negativamente con el tiempo de gestación (n: 120, r: -0.35, p<0.0005; regresión: y= -0.03·x + 16.11), de forma que el índice Ca/P de los vasos umbilicales asciende proporcionalmente con la edad gestacional (n: 120, r: 0.39, p<0.0005; regresión: y= 0.007·x - 0.42). Cabe destacar que las variaciones del índice Ca/P de los vasos umbilicales dependen mayormente de las fluctuaciones de los niveles séricos del fósforo inorgánico que de la calcemia (P: n: 120, r: -0.90, p<0.0005; regresión: y= -0.21·x + 2.97, siendo "y" el índice Ca/P y "x" las concentraciones de P; y, Ca: n:120, r: 0.47, p<0.0005; regresión: y= 0.22·x - 0.64, siendo "y" el índice Ca/P y "x" las concentraciones de Ca).

Estos resultados son acordes con los aportados por diferentes autores. ROYER (ROYER, 1981) señala que el feto acumula Ca, de manera que alrededor del 5º mes de gestación el "pool" de Ca fetal es de 3 gr. y al final del embarazo éste es 10 veces mayor (30 gr.). La relación lineal del acúmulo de Ca fetal con parámetros de madurez gestacional ya ha sido reportado. MALDONADO et al. (MALDONADO, 1984) en una comunicación publicada en *Anales Españoles de Pediatría* titulada: *"Contribución al estudio del metabolismo fosfocálcico en el periodo perinatal"*, señala que las concentraciones séricas de calcio total siguen una correlación lineal y directa con la edad gestacional y reporta asimismo

que el Ca total y el Ca^{2+} se correlacionan linealmente (n: 74, r: 0.45, p<0.0005); y también, de acuerdo con los resultados aquí discutidos, demuestran una correlación linel simple e inversa de los niveles de fósforo inorgánico en vena de cordón umbilical y el tiempo de gestación (n: 74, r: -0.21, p<0.05). Las concentraciones de fosforemia en cordón umbilical, cifrado por estos autores, en tres grupos de neonatos, pretérmino, a término y postérmino, fueron de 6.33 ± 1.73 (± SEM) mg/dl, 5.7 ± 0.8 y 5.5 ± 0.9, respectivamente.

Otros autores han hecho aportaciones de esta relación de la calcemia y fosforemia con el tiempo de gestación (TALME, 1971; PITKIN, 1975; DAVID, 1987) reafirmando los resultados aquí discutidos.

Aunque hay poca información de la evolución de la calcemia en el curso de la vida fetal, se sabe que alrededor del 4º mes de gestación, las concentraciones séricas del Ca del feto son de 5.5-6.0 mg/dl y que en recién nacidos pretérmino han ascendido a valores de 8.0 a 9.0 mg/dl en la sangre de cordón umbilical (TALME, 1971; DAVID, 1987), lo que sugiere que se instaura una relativa hipercalcemia fetal conforme avanza la gestación. Este hecho se ha podido constatar en los resultados del presente estudio, de manera que los recién nacidos pretérmino a una edad gestacional de 33.5 ± 0.7 semanas, la calcemia de arteria umbilical (9.12 ± 0.20 mg/dl) fue significativamente menor que la de los nacidos a término a la edad gestacional de 40.4 ± 0.6 semanas (10.06 ± 0.08 mg/dl) (p<0.005) (tabla XIV).

MALDONADO et al. (MALDONADO, 1984) han comunicado no hallar diferencias significativas al comparar la calcemia de vena umbilical de recién nacidos pretérmino [n: 11, edad gestacional: 32.7 ± 4 (± SEM) semanas] con la de nacidos a término (n: 57, edad gestacional: 39.5 ± 1 semana) (10.4 ± 0.6 mg/dl vs 10.7 ± 0.6, p: NS), pero señalan diferencias con niños nacidos de una gestación más prolongada (n: 12, edad gestacional: 42.5 ± 0.7 semanas) (11.06 ± 0.6 mg/dl, $p<0.025$).

El grupo de trabajo del Servicio de Neonatología de la Universidad Central de Barcelona, en una reciente publicación (VILLANUEVA, 1987), aportan que los niveles séricos de Ca en vena umbilical de dieciocho neonatos a término, de peso adecuado a la edad gestacional, son más altos que el de sus respectivas madres, calificando el fenómeno de *"hipercalcemia relativa"*, aunque la diferencia de calcemias de sangre venosa materna y de vena umbilical no resultó estadisticamente significativa [10.8 ± 2.75 (± DS) mg/dl vs 9.98 ± 3.18, p: NS).

El equipo de trabajo que discute estos resultados ha podido constatar (datos no publicados) que, en recién nacidos a término (n:46) existe una hipercalcemia relativa en sangre venosa de cordón umbilical respecto a los niveles de la calcemia materna [9.81 ± 0.16 (± SEM) mg/dl vs 8.61 ± 0.12, $p<0.05$).

PITKIN et al. (PITKIN, 1980) señalan que las concentraciones de Ca^{2+} y de Ca total de vena umbilical, en noventa y seis neonatos, fueron significativamente más elevadas que en sangre venosa de sus respectivas madres

[2.82 ± 0.15 (± DS) mEq/L vs 2.23 ± 0.09, p<0.001; y, 5.27 ± 0.34 vs 4.29 ± 0.24, p<0.001, respectivamente). Aunque estos autores no lo indican en su publicación se ha demostrado una correlación lineal simple y directa del Ca^{2+} y el Ca total (n: 74, r: 0.45, p<0.0005) (MALDONADO, 1984). Actualmente es posible medir de forma directa el Ca^{2+}, pero si esta medición no es factible, se acepta que es, en general, paralelo a los valores séricos de Ca total, como muy bién remarca KLIEGMAN (KLIEGMAN, 1987).

A nadie escapa la importancia que ha adquirido en los últimos años el conocimiento de la fisiología del fósforo en Neonatología (MOYA, 1987; ROWE, 1987), sobre todo en los recién nacidos que no han completado la gestación. El fósforo juega un importante papel en la regulación del metabolismo del hueso.

El feto acumula de 2 gr de fósforo al 5º mes de gestación hasta 18 gr al finalizar la gestación. Las dos terceras partes de este acúmulo tienen ocasión en el último trimestre (SCHEDEWIE, 1980). El feto presenta una hiperfosforemia en relación a las cifras del plasma materno, las cuales se modifican a lo largo de la gestación, pero al final de ésta son semejantes a las de la mujer no gestante (OLANTUMBOSUM, 1975; GRAY, 1976). El transporte transplacentario activo del P asegura unos aportes al feto de aproximadamente de 80 mg/kg/dia al final del embarazo (ROYER, 1981; DAVID, 1987). En sangre de cordón umbilical y para el nacido a término se han dado cifras normales en un rango de 5.5 a 6.0 mg/dl.

Las concentraciones séricas de P de arteria umbilical

en los recién nacidos pretérmino del presente estudio, están significativamente más elevadas (8.06 ± 0.34 mg/dl) que las de los nacidos a término (6.73 ± 0.16 mg/dl) ($p<0.05$) (tabla XIV), además, como ya se citó anteriormente hay una correlación lineal inversa de la fosforemia con la edad de gestación. No se interprete ello como que el "pool" de P del recién nacido pretérmino es mayor que el del niño a término, ¡puesto que sería un error!, porque el periodo de tiempo durante el cual está recibiendo y acumulando fósforo el nacido a término, obviamente, es mayor que el nacido sin completar la gestación. Cabe destacar también, la constatación de una correlación lineal inversa de las concentraciones séricas del fósforo y calcio de cordón umbilical (n: 120, r: -0.23, $0.05<p<0.01$) (tablas X y XII), como ya aportaran PITKIN et al. (PITKIN, 1980) en un grupo de neonatos superponible al del presente estudio en discusión (n: 96, r: -0.25, $p<0.01$).

En los recién nacidos a término se ha comprobado una correlación lineal simple e inversa de las concentraciones de P y BGP (n: 95, r: -0.36, $p<0.001$) que no se comprueba en los RN pretérmino (n: 25, r 0.04, p:NS). pero la comparación (test de FISHER) no resultó estadisticamente significativa (p: NS) (tabla XXV), por lo que se puede decir que esta característica es homogénea para ambos tipos de neonatos. GUNDBERG CM et al (GUNDBERG, 1985) en un estudio acerca del ritmo circadiano de la BGP no pudo demostrar correlaciones entre este marcador sérico y los niveles de P (ni con el Ca). Hay que decir que el estudio estaba realizado en una serie de diez adultos en la tercera década de la vida, y por tanto de dificil comparación.

Este hecho junto con una fosforemia significativamente más baja en cordón umbilical de los RN a término frente a los pretérmino, hace pensar que al final de la gestación, y al igual que ocurre con el Ca, el P se fija en las zonas trabeculares en los fenómenos de mineralización. Por tanto "*este descenso de la fosforemia que se observa en los fetos que han completado la gestación se justificaría por el alto grado de mineralización ósea que predominaría sobre la resorción al final de la misma*".

Como se discutirá más adelante, "*para una edad postnatal homogénea del conjunto de neonatos analizados (término + pretérmino) los incrementos de fosforemia tienden a ser proporcionales con el grado de madurez que hubiera alcanzado el feto al nacer*" (n: 56, r: 0.36, t: 1.81, 0.1>p>0.05).

Otros hechos que apoyan esta idea es que "*los RN a término son capaces de mantener fosforemias más elevadas que los nacidos pretérmino a lo largo del periodo neonatal*", reflejo de una mayor capacidad de regular las fosforemias en unos límites fisiológicos, que en cualquier caso se deberían a una mineralización ósea más completa y por tanto a unas mayores reservas de este mineral en relación directa con el tiempo de gestación.

La estructura mineral del hueso esta constituida fundamentalmente por hidroxiapatita y la relación Ca/P varia en la misma entre 1.33 y 1.66 (RASMUSEN-BORDIER, 1974). La relación Ca/P alrededor de 1.5 como complejo cálcico amorfo en el espacio intersticial, se transforma lentamente en hidroxiapatita cálcica cristalizada en el frente de mineralización, siendo necesario para ello que

las concentraciones locales sean las adecuadas. En el presente estudio se ha demostrado que esta relación Ca/P, llamémosle idónea, la muestran los RN a término en el suero de cordón umbilical (1.57 ± 0.03), en tanto que los RN pretérmino presentan un índice Ca/P menor (1.18 ± 0.06) y aunque esta diferencia no resultó estadisticamente significativa, la relación por cociente entre estos dos iones fundamentales para una correcta mineralización ósea, están por debajo del rango antes mencionado (RAMUSEN-BORDIER 1974).

PELEGANO et al. (PELEGANO, 1988), en un estudio realizado en 27 recién nacidos prematuros [peso al nacimiento: 1230 ± 0.37 (±SEM) gramos] que recibieron nutrición parenteral total con tres tipos de soluciones cuyo contenido en calcio y fósforo resulté en un índice Ca/P: 76/38 = 2:1, 76/45 = 1.7:1, 58.5/45 = 1.3:2.1, pudieron demostrar que la relación balanceada mantenida por la solución 1.7:1, fue la que consiguió el mejor resultado con una retenciín de Ca y P de 58% y 56%, respectivamente, de las tasas de acrección intrauterina de estos minerales en este periodo de la vida y concluyen que las cantidades de Ca y P para una óptima utilización, deberian ser aportada en esta relación. Estos resultados son acordes con la teórica cifra que se señala en el presente estudio como óptima para una correcta mineralización en el periodo perinatal.

Del estudio, valoración e interpretación de los marcadores séricos del "turnover" óseo (BGP,PTH y FA) y del estado metabólico fosfocálcico (Ca y P), entre recién nacidos a término y pretérmino (tabla XIV) y del análisis de

correlación (tabla XII) y regresión (tabla XIII) de estos marcadores en arteria umbilical con la madurez fetal y grado de estrés del parto, destacan:

Los recién nacidos a término muestran niveles séricos de BGP, PTH y P inferiores que los nacidos pretérmino [p: NS, (probablemente debido al número de muestras), $p<0.0005$ y $p<0.05$, respectivamente] y calcemia aumentada ($p<0.0005$), sin diferencias apreciables en la actividad sérica de las FA (p: NS).

Entonces, ¿qué significación biológica podría darse a la conjunción de estos hechos?: " *Las diferencias que se detectan en los marcadores séricos del "turnover" óseo y del estado metabólico fosfocálcico entre los nacidos pretérmino y a término, caracterizan una situación de enlentecimiento del remodelamiento del hueso al final de la gestación, que para la casuística analizada comprende un periodo entre las 33.5 ± 0.7 y 40.4 ± 0.6 semanas de embarazo, con un aumento de la mineralización y disminución de la resorción ósea*".

Como ya ha sido referido anteriormente la osteocalcina sintetizada en las células osteoblásticas y segregada en las proximidades de las zonas óseas ricas en hidroxiapatita (PRICE, 1985), tendría por finalidad evitar la excesiva mineralización ósea. El fenómeno coincidente de una transferencia activa, intensa y progresiva en el último trimestre de la gestación de calcio materno-fetal, asegurando el aporte de un sustrato fundamental en la mineralización ósea, debe probablemente ser equilibrado con un descenso de la síntesis y segregación de osteocalcina, a

juzgar por las concentraciones séricas de este marcador del "turnover" óseo, que permita y asegure la aposición de minerales al hueso. Paralelamente se observa un descenso de PTH circulante, para una misma actividad de FA, que debe interpretarse como una disminución de la resorción ósea conforme avanza la gestación y coincidente con la disminución de BGP y el aumento de la calcemia. El descenso de los niveles séricos del P hacia el final de la gestación, sincroniza con el resto de factores que influyen en el remodelamineto óseo y por ello apoyan la idea de que pudiera producirse una inhibición relativa de la síntesis de BGP, predominando la mineralización sobre la formación ósea al finalizar la gestación normal. La relación Ca/P en cordón umbilical de los recién nacidos ofrece información fiel del estado de mineralización ósea que ha logrado el feto y permite preveer la capacidad de mantener las concentraciones séricas de estos iones fundamentales en fisiologia humana (SPECKER, 1988).

2.- PERIODO NEONATAL.

2.1.- OSTEOCALCINA.

La BGP circulante en el periodo neonatal precoz no solo no desciende, sino que en el caso de los nacidos a término, las concentraciones aumentan de forma significativa respecto a las cifras determinadas en cordón umbilical (3.69 ± 0.93 ng/ml vs 2.26 ± 0.18, $p<0.05$) (tabla XVI) y en el periodo neonatal tardío, los niveles de este polipéptido gammacarboxilado, ascienden significativamente, respecto a las concentraciones de cordón umbilical y a las del periodo neonatal precoz (tablas XVI y XVII). Estos resultados,

aunque a decir verdad más amplios y profundos que los aportados por AVRAMIDES et al. (AVRAMIDES, 1988), son totalmente superponibles. MIMOUNI et al. (MIMOUNI, 1988), aportan un estudio, realizado en 26 recién nacidos de una gestación y parto no complicado, en el que los niveles de BGP descienden de 55 ± 10 (± DS) ng/ml del cordón umbilical a 12.4 ± 4.3 ng/ml a las dos horas de haber nacido ($p<0.01$), estabilizándose en estos valores a las 24 horas del nacimiento (12.7 ± 1.9 ng/ml). Estos resultados contrastan con los que aquí se discuten, ya que no se han posdido demostrar diferencias estadisticamente significativas entre los valores de BGP de cordón umbilical y los determinados en el periodo neonatal inmediato-precoz. Estos autores consideran que hay un enlentecimiento de la formación ósea postparto, idea con la que estamos de acuerdo pero con ciertas matizaciones, a juzgar por el comportamiento de este marcador al final de la gestación.

Otro resultado que merece una meditación especial, es el hecho que tanto en el periodo neonatal precoz como en el tardío, para unas edades postnatales homogéneas, no se pudieran demostrar diferencias significativas entre los niveles séricos de los recién nacidos pretérmino y a término (tablas XVII y XVIII). De nuevo ello confirmaria la capacidad de sintetizar y mantener niveles séricos de BGP por el feto en el último trimestre de la gestación.

GRUSON et al. (GRUSON, 1988) del Departamento de Neonatología del Hospital de Le Havre (Francia), recientemente ha reportado un estudio longitudinal entre el primero y quinto dia de vida postnatal en 30 recién nacidos, 12 pretérmino y 18 a término y cuyo rango de edad gestacional

se situó entre 34 ± 1.2 (± DS) y 39.5 ± 0.05 semanas, 12 de ellos normocalcémicos y 18 hipocalcémicos. Comprobaron que las concentraciones séricas de BGP no tuvieron una correlación simple con la calcemia, y de acuerdo con el trabajo que aquí se discute, los recién nacidos, independientemente de la edad gestacional, muestran altos incrementos de BGP sérica en este periodo que pasó de 8.31 ± 6.9 (± DS) ng/ml a 22.4 ± 7.0. Sin embargo, en el presente estudio se ha podido constatar que los neonatos pretérmino a los 21.38 ± 1.94 dias de vida postnatal muestran una correlación negativa de las concentraciones séricas de BGP con la calcemia (n: 21, r: -0.47, p<0.05) (tabla XXXII) que no se constata en la arteria umbilical de los nacidos a término a una edad postconcepcional homogénea (n: 66, r: -0.05, p: NS)(tabla XXXI), pero cuando se comparan los coeficientes de correlación entre ambos grupos (test de transformación "z" de "r" de Fisher) la diferencia no resultó estadisticamente significativa (p: NS) (tabla XXXIII), por lo que se puede afirmar que esta característica es homogénea para todos los neonatos. Ello puede ser interpretado en el sentido que los recién nacidos pretérmino, que en base a los niveles séricos de BGP y FA, muestran una alta actividad osteoformadora, presentan una tendencia clara a tener una insuficiencia cálcica para este elevado grado de osteoformación.

2.2.- HORMONA PARATIROIDEA (PTH).

Tanto en los recién nacidos pretérmino como en los nacidos a término se observa un discreto aumento, estadisticamente no significativo, de las concentraciones séricas de PTH en el periodo neonatal precoz respecto a los valores

determinados en la arteria umbilical (87.13 ± 6.67 pmol/L vs 77.92 ± 10.00, p: NS; y, 68.44 ± 6.30 vs 64.12 ± 4.35, p: NS, respectivamente) (tablas XV y XVI). Estos resultados son acordes con la aportación hecha por VILLANUEVA et al. (VILLANUEVA, 1987), que las concentraciones sanguíneas de PTH ascienden a las pocas horas de nacer respecto a las determinadas en el cordón umbilical [0.43 ± 0.20 (± DS) ng/ml vs 0.33 ± 0.24, p<0.05]. MIMOUNI et al. (MIMOUNI, 1988) ha reportado también que las concentraciones de PTH circulante aumentan de 35 ± 4 (± SEM) µlEq/ml, determinada en cordón umbilical, a 66 ± 22 µlEq/ml a las 2 horas postparto y que siguen aumentando hasta las 24 horas después de nacer a 220 ± 18 µlEq/ml (p<0.01). JANAS et al. (JANAS, 1988) en un estudio donde relaciona los índice Ca/P aportado por la leche materna (Ca/P: 1.2) y dos fórmulas lácteas (Ca/P: 1.5 y 1.7), observa la poca influencia que los niveles séricos de Ca y P tienen sobre los de PTH a los 2, 7 y 14 dias de vida postnatal, demostrando asimismo un descenso de PTH en los tres grupos de niños analizados en este periodo. KRUSE y KÜSTERMANN (KRUSE, 1987a) en un elegante estudio de la acción de la PTH sobre la eliminación de AMPc urinario, concluye que los recién nacidos pretérmino pasarían por un estado de pseudo-hipoparatiroidismo transitorio en la primera semana de vida postnatal como reflejo de la inmadurez de la respuesta renal y posiblemente también ósea a la PTH. PITKIN (PITKIN, 1985) se habia pronunciado en este mismo sentido, postulando que durante el periodo neonatal acontece una situación de hipo o pseudohipoparatiroidismo. Por tanto, "*las concentraciones séricas de PTH informarian poco de la situación e influencia de la hormona sobre la remodelación ósea en el periodo*

neonatal inmediato" en estos niños. Aunque estos autores dan al fenómeno una interpretación enormemente sugestiva, especulando que podría ser un factor etiológico de la hipocalcemia de la prematuridad, a nuestro juicio, cabe una mejor interpretación a este hecho. La hipocalcemia del prematuro se instaura por una doble casualidad: a) la supresión brusca de los aportes maternos de calcio, a lo que se añade un ritmo intenso de acreción ósea de sales cálcicas, en relación a una elevada velocidad de crecimiento de los prematuros, como más adelante se discute; y, b) a las dificultades prácticas en la asistencia clínica habitual para subvenir a las elevadas necesidades minerales en el periodo neonatal de los nacidos prematuramente (MOYA, 1987; QUERO, 1988; CAMPOY, 1988). Pero puede que haya otra interpretación del fenómeno, a nuestro modo de ver más interesante. Este pseudo-hipoparatiroidismo transitorio, muy bién constatado por estos autores, puede ser una situación estrictamente fisiológica o de adaptación para "preservar, mantener y favorecer" el ritmo de crecimiento, a ser posible, como el que hubiera tenido lugar intraútero, aún en condiciones adversas al interrumpirse de forma precoz y inesperada todas y cada una de las influencias maternas y placentarias que se conjugan para conseguir el mejor bienestar fetal.

Aunque a efectos de inhibición funcional, y con el modelo experimental base del presente estudio, no permite una definición concreta sobre los efectos que pueda tener un determinado nivel sanguíneo de PTH, pero si observar que no hay modificaciones significativas estadisticamente de la inmunoreactividad sérica de la hormona circulante a lo

largo del periodo neonatal (PNT vs PNP test "t" de Student para muestras apareadas), tanto en los nacidos pretérmino como los que completan la gestación (79.07 ± 6.43 pmol/L vs 87.13 ± 6.67, p: NS; y, 67.06 ± 6.05 vs 68.44 ± 6.30, p: NS, respectivamente) (tablas XV y XVI). Estos resultados contrastan con la aportación realizada por BECEIRO et al. a la IX Reunión Nacional de Medicina Perinatal, celebrada en noviembre de 1987 en Alicante (BECEIRO, 1987), que afirman que acontece un descenso significativo de los niveles séricos de PTH en la segunda semana de vida postnatal, estabilizándose alrededor de las cuatro semanas. Cabe destacar que el número de casos estudiados por estos autores se limita a once y además la edad de gestación de la muestra [31 ± 1.4 (± SEM) semanas] es inferior a la del presente estudio. KRUSE et al. (KRUSE, 1987a) también reportan que la PTH inmunoreactiva sérica, en un grupo de neonatos pretérminos [n: 26, edad gestacional: 32.8 ± 2.2 (± DS) semanas], desciende a lo largo de la primera semana de vida postnatal, estabilizándose en el curso del primer mes de vida.

En el presente estudio, aunque como se ha señalado más arriba, no se han demostrado diferencias estadisticamente significativas, de las concentraciones séricas de PTH a lo largo del periodo neonatal, ni en los nacidos pretérmino ni en los nacidos a término, sí se ha comprobado un incremento negativo de los valores medios entre el periodo neonatal precoz y el perido neonatal tardío (-10.91 ± 8.41 pmol/L para los primeros y -9.10 ± 7.45 pmol/L para los segundos) (tabla XXXIV). Entre los valores séricos de la PTH del periodo neonatal precoz y los del tardío se ha podido

comprobar la existencia de una correlación lineal simple y directa, agrupando el conjunto de neonatos (independientemente de la edad gestacional) que mostraron una edad postnatal homogénea (test de rechazo de muestras extremas para la homogeneización del grupo configurado) (n:56, r: 0.31, t: 2.39, $p<0.05$; regresión: $y= 0.29 \cdot x + 50.66$) (tabla XLII). Estos resultados estan de acuerdo con las aportaciones de BECEIRO (BECEIRO, 1987) Y MARTINEZ (MARTINEZ, 1988). El primero también confirma un descenso de los niveles séricos de PTH en el periodo neonatal tardío y esta última autora, reporta, al igual que en el presente estudio, una correlación de las concentraciones sanguíneas de PTH a las 40-50 horas de vida postnatal con las determinadas en la arteria (y vena umbilical) (n: 28, r: 0.59, $p<0.001$); e interpreta que la PTH circulante en el periodo neonatal inmediato-precoz dependen, en alguna medida, del nivel de secreción que el feto viniera comportando en la vida intrauterina. Los resultados en discusión, no sólo confirman y apoyan esta hipótesis sino que demuestran como *"la capacidad de secreción de las glándulas paratiroides y los niveles sanguíneos de PTH del recién nacido siguen una relación más o menos constante, con pequeñas variaciones al paso de la vida intra a la extrauterina, con el que vinieran mostrando intrauterinamente, aún superado el periodo neonatal inmediato-precoz"*.

El índice BGP/PTH, que podria ser tomado como un marcador del equilibrio entre el grado de formación y resorción ósea, aumenta significativamente en el periodo neonatal tardío en ambos tipos de neonatos, pasando de un valor de 0.05 ± 0.007 en cordón umbilical y 0.07 ± 0.01 del

TABLA XLII. COMPARACION (test t de Student de muestras apareadas) DE VALORES MEDIOS DE LONGITUD, BGP, PTH, FA, Ca y P Y ANALISIS DE CORRELACION ("r" de Pearson) DE LOS VALORES FINALES (periodo neonatal tardío: 15.85 ± 1.20 dias) Y LOS INICIALES (periodo neonatal precoz: 1.07 ± 0.14 dias) DE RECIEN NACIDOS (n: 56) (edad gestacional de 36 ± 0.46 semanas) PARA EDADES POSTNATALES HOMOGENEAS.

	PNP	PNT	t_a	p_a	INC	r	t_b	p_b
L	48.19 ± 0.58	48.26 ± 0.57	6.51	***	0.99 ± 0.14	0.96	24.99	***
BGP	3.55 ± 0.50	9.48 ± 0.79	7.69	***	5.86 ± 0.77	0.34	2.66	**
PTH	78.97 ± 4.77	73.71 ± 4.50	0.02	NS	-10.10 ± 5.67	0.31	2.39	*
FA	83.67 ± 7.2	128.05 ± 7.80	5.24	***	38.84 ± 8.80	0.40	2.69	**
Ca	8.71 ± 0.10	9.21 ± 0.07	3.96	***	0.50 ± 0.12	0.08	0.63	NS
P	6.92 ± 0.14	7.35 ± 0.20	1.70	NS	0.43 ± 0.25	0.04	0.34	NS

L: longitud o talla (centímetros); BGP: osteocalcina (ng/ml); PTH: parathrormona (pmol/L;; FA: fosfatasa alcalinas (UI/L); Ca: calcemia (mg/dl); P: fosforemia (mg/dl); PNP: periodo neonatal precoz; PNT: periodo neonatal tardío; t_a: "t" de Student para la comparación de valores apareados; t_b: "t" de Student para la correlación lineal simple; INC: incrementos; r: "r" de Pearson; p_a: nivel de significancia para la comparación de valores apareados; p_b: nivel de significancia para la correlación lineal simple; (*: $p<0.05$, **: $p<0.005$, ***: $p<0.0005$, NS: no significativo).

periodo neonatal precoz a 0.14 ± 0.02 del periodo neonatal tardío ($p<0.05$) en niños a término y de 0.04 ± 0.007 en cordón umbilical a 0.04 ± 0.08 a los 0.82 ± 0.13 dias de vida postnatal y a 0.17 ± 0.02 a los 19.22 ± 1.7 dias de vida postnatal en los niños nacidos pretérmino (tablas XIV y XV). MIMOUNI et al. (MIMOUNI, 1988) han reportado, recientemente, hallar una correlación inversa de los niveles séricos de BGP y PTH en muestras obtenidas de cordón umbilical, a las 2 y 24 horas de vida postnatal, en un grupo de recie'n nacidos de una gestación y parto normal (n: 26, r: -0.61, p= 0.03). Los resultados del presente estudio son muy demostrativos de esta tendencia o correlación negativa entre la BGP (marcador de osteoformación) y PTH (marcador de resorción ósea). En el conjunto de las 102 muestras de cordón umbilical se comprueba una tendencia inversa entre los dos marcadores citados anteriormente (n: 102, r: -0.20, t: 2.05, $p<0.05$; regresión: $y= -0.01 \cdot x + 3.38$) (tabla XIII). Cuando se compara esta correlación inversa de la BGP con PTH de arteria umbilical de recién nacidos pretérmino y a término (test de transformacion "z" de "r" de Fisher) se comprueba que no hay diferencias estadisticamente significativas [n: 25, r: -0.17 (p: NS) vs n: 95, r: -0.26 ($p<0.05$), p: NS) (tabla XXV) y esta tendencia se mantiene en los neonatos a término en el periodo neonatal tardío cuando se compara con la correlación en arteria umbilical en este grupo de edad gestacional [n: 25, r: -0.21 (p: NS) vs n: 77, r= -0.26 ($p<0.05$), p: NS] (tabla XXIX). Puede afirmarse que esta correlación o tendencia es generalizada en el periodo perinatal, lógico además, si se tiene en cuenta que en el proceso evolutivo de crecimiento

del esqueleto deberan predominar los fenómenos de osteoformación y mineralización sobre la resorción óseo para que el resultado sea positivo. Una confirmación más de que los procesos de osteoformación y resorción ósea deben de ser inversos en este periodo de la vida de acelerado ritmo de crecimiento, se extrae del hecho, constatado en el presente estudio, que los recién nacidos pretérmino (n: 21) a los 21.38 ± 1.94 dias de vida postnatal y para una edad postconcepcional homogénea con un grupo de neonatos (n: 54) nacidos a término y cuya determinación de BGP y PTH se ha realizado en el cordón umbilical (y por tanto con todas las influencias e interrelaciones materno-placento-fetal para el normal crecimiento y desarrollo) que la tendencia negativa entre estos dos marcadores de actividad ósea no difiere entre ambos grupos comparados (test de transformación "z" de "r" de Fisher) [n: 21, r: -0.35 (p:NS) vs n: 54, r: -0.28 ($p<0.05$), p: NS] (tabla XXXIII).

La comparación del índice BGP/PTH de ambos grupos de recién nacidos en CU y en los dos periodos neonatales que se han determinado, no muestran diferencias estadisticamente significativas, lo que podria indicar que *"la actividad osteoblástica y los fenómenos de resorción ósea, independientemente de la madurez que hubiera alcanzado el feto al nacer, son semejantes a una edad postnatal homogénea"*.

Sin embargo el resultado o consecuencias de esta similitud en la actividad del remodelamiento óseo tienen una diferente traducción clínica sobre el crecimiento en longitud, ya que los sustratos minerales requeridos (calcio y fósforo) y la influencia de otros factores (fosfatasas alcalinas) que intervienen en el remodelamiento óseo,

supuestamente equivalente en recién nacidos pretérmino y a término en el periodo neonatal, difieren notablemente y pueden justificar trastornos fisiopatológicos del crecimieto y desarrollo óseo, frecuentes en el recién nacido pretérmino, como más adelante se discute.

2.3.- FOSFATASAS ALCALINAS

Asi pues, si se observa el comportamiento de los niveles séricos de la actividad de las fosfatasas alcalinas, en el transcurso del periodo neonatal, de uno (<37 semanas de edad gestacional) y otro (≥37 semanas de gestación) grupo de neonatos, se puede apreciar que dicha actividad desciende significativamente el el periodo neonatal inmediato precoz en ambos tipos de neonatos, y tanto los niveles de FA en CU como en el periodo neonatal inmediato precoz, no muestran diferencias significativas entre los dos grupos de niños. Sin embargo, la actividad de las FA en el periodo neonatal tardio de los recién nacidos a término, asciende significativamente, respecto a la fijada en CU (110.13 ± 7.79 UI/L vs 106.81 ± 5.70, $p<0.05$) y este aumento de actividad en el periodo neonatal tardío en el grupo de recién nacidos pretérmino, además de aumentar respecto al CU y al PNP, dentro de su grupo de edad (151.23 ± 13 UI/L vs 103.60 ± 103.60 ± 3.11 UI/L de cordón umbilical, $p<0.05$, y vs 87.83 ± 14 UI/L del periodo neonatal precoz, $p<0.05$), también estan más elevados cuando se comparan con los del grupo de neonatos a término (151.23 ± 13.0 vs 110.13 ± 7.79 UI/L, $p<0.05$) (tablas XV,XVI, XVII y XVIII).

Entonces," *aunque los neonatos que no han completado la gestación tienen un índice BGP/PTH no diferenciable de*

los que han nacido a término (aceptado en el presente estudio como marcador del estado de equilibrio entre los fenómenos de actividad osteoblástica y resorción ósea), muestran una actividad osteoblástica o de formación ósea más elevada a juzgar por los valores séricos de FA".

Estos resultados son acordes con los de ZECCA et al. (ZECCA, 1988), reportados al "XI European Congress of Perinatal Medicine", en un estudio realizado en 46 recién nacidos pretérmino [edad gestacional: 34.4 ± 2.10 (± DS) semanas, y peso al nacimiento: 1316 ± 268 gr], desde la 2ª a la 12ª semana de edad postnatal, subdivididos en dos grupos según que presentaran signos clínicos de osteopenia (n: 30) o no (n: 16), demostrando que desde la 2ª semana de edad postnatal hasta la finalización del estudio los neonatos osteopénicos tuvieron elevadas tasas de actividad sérica de FA, que oscilaron entre 89 ± 35 (± DS) UI/L y 170 ± 111 en los primeros y entre 69 ± 34 UI/L y 94 ± 43 en los segundos, con niveles de significación entre $p<0.01$ y $p<0.05$, a lo largo del seguimiento.

KRUSE et al. (KRUSE, 1987a), en neonatos pretérmino, también demostraron una elevación concomitante de FA y BGP séricas corroborando la certitud de los resultados presentados en este trabajo.

2.4.- CALCIO Y FOSFORO.

Otras notables características diferenciales entre ambos grupo de recién nacidos, se desprende del comportamiento evolutivo de la calcemia y la fosforemia a lo largo del periodo neonatal.

Los recién nacidos pretérmino, mantienen las concentraciones de Ca en el PNP, en los límites determinados en CU (8.66 ± 0.14 mg/dl vs 9.12 ± 0.20, p:NS) e incluso ascienden significativamente en el periodo neonatal tardio, respecto a los valores de CU (9.18 ± 0.12 mg/dl) ($p<0.05$) (tabla XV). Hay que señalar que estos neonatos son monitorizados bioquimicamente y reciben tratamientos protocolizados con lo que las concentraciones se mantienen en los límites de un rango normal.

Respecto a las concentraciones séricas de fósforo inorgánico, los recién nacidos pretérmino, muestran una caida brusca de la fosforemia a las 0.82 ± 0.13 dias de vida, respecto a las determinadas en CU (6.92 ± 0.17 vs 8.06 ± 0.34 mg/dl, $p<0.05$), aumentando muy discretamente en el PNT, sin alcanzar los valores de CU (6.96 ± 0.30 mg/dl) (p:NS) (tabla XV). Este tipo de recién nacidos, solo reciben suplementos de P en el caso de precisar nutrición parenteral total o parcial, pero se hace dificil, por no decir imposible conseguir aportar las necesidades recomendadas por los comités de expertos en nutrición neonatal (AAC, 1985; ESPGAN, 1977, 1987). Cuando reciben fórmulas lácteas adaptadas o ajustadas a las recomendaciones de la ESPGAN (ESPGAN, 1977, 1987) o del Comité de Nutrición Perinatal de la Academia Americana de Pediatria (AAC,1985) desde el momento de nacer, tampoco se consiguen esos aportes.

CAMPOY et al. (CAMPOY, 1988), en una reciente aportación, señalan que en 60 recién nacidos pretérmino de 33.6 ± 0.17 (SEM) semanas de gestación y un peso al nacer de 1820

^| 16.14 gr., sin patología y alimentados con fórmula láctea desde el nacimiento hasta los 42 dias de vida postnatal, con una fórmula cuyo contenido en fósforo era de 42 mg/100 Kcal, no se consiguian administrar los aportes aconsejados por la ESPGAN (límites de la recomendación, 50-90 mg/100 Kcal, aportados en la dieta), hasta aproximadamente los 21 dias de vida postnatal, en relación muy probablemente con la limitada capacidad gástrica y tolerancia digestiva de estos recién nacidos para conseguir los aportes calóricos de 110-160 Kcal/kg de peso/dia, siguiendo los criterios de la ESPGAN (ESPGAN, 1985).

MOYA M et al. (MOYA, 1987), en una reciente revisión bibliográfica y de sus propias experiencias, afirma que existe una notable "*desproporción entre la oferta y los requerimientos reales de calcio y fósforo en la nutrición del pretérmino*", que justificaría la tendencia a presentar alteraciones óseas (osteopenia) y un anormal ritmo del crecimiento, como bién reportó en su ponencia dictada en la VII Reunión Anual de Medicina Perinatal, celebrada el mes de noviembre de 1985 en Badajoz.

QUERO et al. (QUERO, 1988) en un artículo de revisión y en el que hace puntualizaciones de orden práctico en la asistencia y soporte nutricional a recién nacidos de bajo y muy bajo peso al nacer, señala que la provisión de cantidades adecuadas de calcio y fósforo para la mineralización ósea presenta el mismo problema para recién nacidos con muy bajo peso alimentados parenteral o enteralmente. Y hace hincapié en que un aporte de fósforo a la dosis de 30 mg/kg/dia en forma de sales de fosfato dipotásico o monosódico que habitualmente administran a este tipo de recien

nacidos, están por debajo de las necesidades del inmaduro, lo cual facilita la osteopenia y el raquitismo. Responsabilizan de las dificultades o imposibilidad de alcanzar las dosis recomendadas por los comités de expertos, al riesgo potencial de que se produzcan precipitados de calcio y fósforo en las soluciones administradas por via parenteral, sobre todo cuando la situación fisiopatológica de este tipo de neonatos aconsejen restringir los aportes de líquidos.

JANAS et al. (JANAS, 1988) afirman que asegurar unos aportes de fósforo elevados tendria más valor para prevenir la hipocalcemia neonatal, que la propia valoración del índice Ca/P y que unos aportes más elevados de P en las fórmulas lácteas que las de la leche materna se refleja en el suero a partir de los siete dias de la suplementación.

Los recién nacidos a término muestran, asimismo una caida de los niveles de la calcemia en el PNP (1.38 ± 0.93 dias de vida postnatal), respecto a las concentraciones de AU (8.77 ± 0.16 mg/dl vs 10.06 ± 0.08, $p<0.05$) y siguen bajas respecto a CU en el PNT (11.72 ± 1.27 dias de vida postnatal) (9.26 ± 0.08 mg/dl) ($p<0.05$) (tabla XVI). Estos resultados concuerdan con los referidos por otros autores (MIMOUNI, 1988) que señalan que tras el nacimiento y dentro de las primeras 24 horas hay un descenso significativo de la calcemia.

En el recién nacido a término las concentraciones séricas de P y al contrario de lo que acontece en recién nacido pretérmino, se mantienen en el PNP respecto a las cifradas en CU (6.93 ± 0.23 mg/dl vs 6.73 ± 0.16, p:NS) e incluso ascienden significativamente en el PNT respecto a

los valores de CU (7.82 ± 0.25 mg/dl, $p<0.05$), lo que hace que el índice Ca/P, que en los recién nacidos pretérmino tienda a aumentar en el transcurso del periodo neonatal (tabla XVI), desciende de forma significativa en el PNP y se mantiene baja en el PNT (tabla XVI).

De manera que, respecto a las concentraciones séricas de Ca y P e índice Ca/P, *"las características diferenciales entre los RN a término y pretérmino son: hipofosforemia de los primeros frente a los segundos, en el periodo neonatal tardio (6.96 ± 0.30 mg/dl vs 7.82 ± 0.25, $p<0.05$) y un índice Ca/P elevado (1.37 ± 0.7 vs 1.19 ± 0.04, $p<0.05$)".*

Esta tendencia a ir elevando el índice Ca/P en el periodo neonatal que muestran los recíen nacidos pretérmino, no seria más que un intento de adaptación de dicho índice a los fenómenos de mineralización de debieran acontecer, aproximando el índice Ca/P al idóneo del feto que ha estado recibiendo estos minerales transplacentariamente en cantidades y proporción idóneas y que para el neonato a término es de 1.57 ± 0.03, valor superponible al cifrado por PELEGANO et al. (PELEGANO, 1988), que demuestra una acrección óptima de estos minerales cuando los prematuros reciben soluciones parenterales con un índice Ca/P de 1.7:1, demostrando al mismo tiempo que la actividad de las FA desciende, expresión de que se produce un predominio de la mineralización sobre la formación ósea. Por el contrario los valores aquí discutidos demuestran claramente que el RN a término, pasa de un índice Ca/P de 1.57 ± 0.03 de arteria umbilical a valores progresivamente descendente a lo largo del periodo neonatal tardío, alcanzando unos valores

de 1.19 ± 0.04 ($p<0.05$), lo que refleja que el fenómeno de mineralización neonatal para los niños que han completado la gestación va disminuyendo en este periodo. Estos resultados son acordes con los aportados recientemente por SPECKER (SPECKER, 1988) en un estudio realizado en 69 recién nacidos a término, en los que aportando una fórmula láctea cuyo índice Ca/P era de 1.3 a 1.7, no pudieron demostrar influencias aparentes en las concentraciones séricas de Ca y P, por tanto los RN a término mantienen concentraciones séricas de Ca y P con aportes inferiores que para los neonatos prematuros.

Un estudio de GREER et al.(GREER, 1988), realizado en la Universidad de Wisconsin (USA) (GREER, 1988), en niños prematuros [n: 52, de una edad gestacional de 31 ± 0.5 (± SEM) semanas] a lo largo del primer año, en los que se investiga las relaciones entre el crecimiento y mineralización ósea (absortometría) e índice sérico Ca/P, afirman no hallar un aumento del contenido mineral óseo cuando incrementan los índices Ca/P de tres fórmulas lácteas ensayadas (índice Ca/P de las fórmulas: 49/28, 60/35 y 64/38).

3.-<u>RELACIONES ENTRE EL CRECIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL CON LOS MARCADORES SERICOS DEL "TURNOVER" OSEO Y DEL ESTADO METABOLICO FOSFOCALCICO</u>.

Existen pocas aportaciones acerca del papel que jugaría la BGP en el crecimiento óseo en el periodo fetal y neonatal (BAYES, 1988a, 1988b), se han reportado diversos estudios realizados en otras edades de la vida, en los que se implica a la BGP con los efectos positivos o beneficio-

sos de la hormona de crecimiento (HG) en niños deficitarios de la misma (DELMAS, 1986b; KRUSE, 1987b) y asociados a elevaciones de los niveles séricos de BGP, FA y excreción urinaria de hidroxiprolina durante el tratamiento sustitutivo; ello indicaría modificaciones en el remodelamiento óseo. KRUSE (KRUSE, 1987b) ha reportado que en niños con déficit de hormona de crecimiento que recibieron 2 U/m²/dia de hormona biosintética, los niveles séricos de BGP y FA se correlacionaban antes, durante y después del tratamiento (n:35, r: 0.77, $p<0.05$) y demuestra que este hecho tiene una traducción en las mediciones de la densidad ósea, comprobando que se produce un aumento en la formación y mineralización del hueso normal.

La tabla XXX recopila el conjunto de neonatos (n: 87) que mostraron una edad postconcepcional homogénea (test de rechazo de muestras extremas) y divididos desde la característica diferencial de haber completado la gestacción (n: 66, edad gestacional ≡ edad postconcenpcional: 272.65 ± 0.85 dias) y en cuyo grupo las determinaciones de los marcadores séricos del remodelamiento óseo y del estado metabólico fosfocálcico se realizaron en cordón umbilical y bajo las influencias materno-placentarias, obviamente en una situación de crecimiento y desarrollo normal (por ello tomado como grupo control o de referencia); o de haber nacido antes del término de la gestación normal (n: 21, edad gestacional: 247.19 ± 1.79 dias), en quienes las determinaciones serobiológicas, antes señaladas, se realizaron a los 21.38 ± 1.94 dias de vida postnatal y a los 268.5 ± 2.49 dias de vida postconcepcional, periodo durante el cual el crecimiento y desarrollo óseo se habría produci-

do sin las influencias materno-placentarias, y por tanto permiten, en alguna medida establecer ciertas diferencias desde el punto de vista somatométrico (longitud, peso, perímetro cefálico) que pudieran guardar relación con las características diferenciales de los marcadores serobiológicos del remodelamiento óseo (BGP, PTH, FA) y estado metabólico fosfocálcico (Ca y P), objeto de análisis en el presente estudio.

Estos recién nacidos pretérmino a los 21.38 ± 1.94 dias de vida postnatal muestran respecto a los nacidos a término una menor longitud (47.8 ± 0.7 cm vs 51.2 ± 0.3, $p<0.0005$), un perímetro cefálico inferior (33.1 ± 0.4 cm vs 35.4 ± 0.1, $p<0.0005$), y un menor peso, y ello a pesar de observar un aumento altamente significativo de los niveles séricos de osteocalcina (9.57 ± 1.47 ng/ml vs 2.51 ± 0.23, $p< 0.0005$), una elevada actividad de las FA (147.7 ± 20.21 UI/L vs 103.52 ± 7.24, $p<0.05$). Los primeros muestran también una hipocalcemia muy significativa respecto a los segundos (9.06 ± 0.08 mg/dl vs 9.99 ± 0.10, $p<0.005$) y aunque se observa un aumento de la seroinmunoreactividad de la PTH sérica (72.40 ± 7.74 pmol/L vs 63.14 ± 5.03, p: NS) y de las concentraciones séricas de fósforo inorgánico (8.46 ± 1.59 mg/dl vs 6.82 ± 0.21, p: NS), las diferencias no resultaron significativas.

¿ Qué lectura podría hacerse de estos resultados?. Parece claro que para un periodo de tiempo de crecimiento y desarrollo óseo extrauterino (21.38 ± 1.24 dias) que hubiera debido de acontecer dentro del claustro materno bajo las interrelaciones materno-placento-fetales, aún mal conocidas en la especie humana, obviamente por las limitaciones

ético-deontológicas, se han producido una serie de hechos, en el modelo experimental planeado para este estudio, y que se pueden sintetizar de la forma siguiente: a pesar de haberse demostrado unos aumentos concomitantes, altamente significativos, de las concentraciones y actividad séricas de BGP y de las FA, que indican una elevado nivel de formación ósea, y por otra parte, la apenas modificación en los niveles séricos de los clasicamente considerados como indicadores de resorción ósea, P y PTH fundamentalmente, el recién nacido pretérmino no consigue alcanzar una talla/longitud suficiente y que equivalga a la que hubiera logrado intraútero (tabla XXX), aún mostrando un ritmo o velocidad de crecimiento superior a la de los recién nacidos a término en un periodo de tiempo de vida postnatal homogéneo (15.85 ± 1.20 dias) (1.40 ± 0.23 cm de incremento de talla postnatal para los pretérminos vs 0.48 ± 0.07 cm para los nacidos a término, $p<0.05$) (tabla XXXIV).

Del análisis, comparación y correlación de los incrementos, entre los periodos neonatal precoz y tardío, de longitud y de los marcadores séricos del remodelamiento óseo (BGP,PTH,FA) y del estado metabólico fosfocálcico (Ca,P) de los RN pretérmino y a término (con una edad postnatal homogénea de 15.85 ± 1.29 dias) (tablas XXXIV-XXXIX), además de comprobarse una mayor velocidad de crecimiento en los nacidos prematuramente respecto a los que han completado la gestación (mayor incremento de longitud para un periodo de tiempo homogéneo), como ha sido destacado anteriormente, muestran un mayor incremento de la actividad sérica de las FA (60.82 ± 14.18 UI/L vs 21.26 ± 9.94, $p<0.05$) y aunque los incrementos de BGP fueron más elevados

no resultaron estadisticamente significativos (6.39 ± 1.01 ng/ml vs 5.20 ± 1.21), , p: NS); sin embargo, no hay diferencias entre los incrementos de la inmunoreactividad sérica de PTH (-10.91 ± 8.41 pmol/L vs -9.10 ± 7.45, p: NS) ni entre los de la calcemia (0.50 ± 0.17 mg/dl vs 0.49 ± 0.18, p: NS), pero los incrementos séricos de P fueron significativamente inferiores en los niños prematuros (0.04 ± 0.3 mg/dl vs 0.93 ± 0.29, $p<0.05$).

La mayor velocidad de crecimiento de los recién nacidos pretérmino, seguramente impuesta por los imperativos filogenéticos, y cuyo sesgo puede vislumbrarse por el comportamiento de los marcadores séricos del remodelamiento óseo, que desafortunadamente no se ven apoyados por una óptima situación ambiental, sobre todo por la supresión brusca e inesperada de los factores materno-placentarios que intervienen y coadyuvan a desarrollar todo el potencial de crecimiento que la naturaleza habia planeado para una gestación completa, no se acompaña de una correcta mineralización ósea. En este mismo sentido se pronuncian ABRAMS et al. (ABRAMS, 1988) que en experimentos animales ha demostrado por absortiometria que el crecimiento persiste a pesar de un déficit de aportes minerales con un marcado descenso en la tasa de mineralización ósea. HO et al. (HO, 1988) también demuestra que cuando el producto [Ca] x [P] decrece disminuye el índice de mineralización ósea.

Sirva de ejemplo, lo acontecido con la fosforemia en el presente estudio. El recién nacido pretérmino, como se ha remarcado anteriormente, muestra unas concentraciones séricas de P decrecientes a lo largo del periodo neonatal

respecto a las de arteria umbilical y ello se traduce en un menor incremento sérico de este mineral que el nacido a término en dicho periodo y paralelamente se observa un alto grado de formación ósea (como indica el aumento sérico de la actividad de FA y de los niveles de BGP), con un elevado riesgo de desarrollar un "*raquitismo hipofosforémico*". Además, este potencial riesgo de padecer esta patología, como recientemente comunicaron BAYES et al. (BAYES, 1988) al "XI European Congress of Perinatal Medicine", es inversamente proporcional a la edad de gestación, al establecer que la fosforemia en el periodo neonatal tardío es directamente proporcional a la duración de la gestación (n: 28, r: 0.52, $p<0.005$). Estos aspectos están bien desarrollados en una reciente y amplia revisión realizada por ROWE (ROWE, 1987), y en la literatura nacional no faltan artículos en los que se tratan algunos de los factores que justifican la hipofosforemia del nacido pretérmino, su papel patogénico de la osteopenia que sufren este tipo de neonatos (ZECCA, 1988).

Se han reportado también relaciones de la BGP circulante y los niveles séricos de fósforo inorgánico. MARTIN et al. (MARTIN, 1987) han comunicado que los recién nacidos pretérmino presentan, a las pocas horas después de nacer, una correlación de orden enésima entre las concentraciones de BGP y la fosforemia (n: 15, r: 0.69, $p<0.05$; regresión: $Y= -0.25 \cdot X^2 + 3.23 \cdot X - 0.88$, siendo "Y" las concentraciones circulantes de BGP y "X" las de fósforo inorgánico). En el presente estudio, se ha podido demostrar que en la arteria umbilical de los RN a término (tomado como grupo control de regulación idonea del "turnover" óseo) los niveles séricos

de BGP se correlacionan negativamente con los de P (n: 66, r: -0.40, $p<0.001$), mientras que en los nacidos pretérmino, y para una edad postconcepcional homogénea a los 21.38 ± 1.94 dias de vida postnatal, existe una tendencia positiva entre estos dos parámetros serobiológicos (n: 21, r: 0.29, p: NS), y esta es una característica diferencial entre estos dos grupos de neonatos, pues se ha constatado (test de transformación "z" de "r" de FISHER) una diferencia estadisticamente significativa entre ambas correlaciones ($p<0.01$) (tabla XXXIII). Dar una interpretación razonable de estos fenómenos es por hoy difícil, pero es evidente que los recién nacidos que completan la gestación bajo unas condiciones favorables de crecimiento óseo muestran una proporción inversa entre la BGP y el P séricos, mientras que para los nacidos prematuros en el curso del periodo neonatal con un alto ritmo de crecimiento, y a una edad postconcepcional homogénea, esta proproción es directa. La cuestión es: ¿ podrá ser tomada esta relación como signo de alto riesgo de raquitismo hipofosforémico en el recién nacido prematuro ?. Tal vez sean necesarios más estudios relacionando estos signos serobiológicos con el desarrollo histomorfométrico (MIMOUNI, 1987; ABRAMS 1988; GREER, 1988; HO, 1988) que no estaban contemplados en en este modelo experimental.

Por último, el incremento de talla en el periodo neonatal se puede predecir en función de los incrementos séricos de BGP, FA y calcio, establecido mediante la correlación lineal múltiple (r: 0.63, CD: 0.40, $F_{experimental:3,18}$: 4.03, $F_{teórica:3,18}$: 3.16, $p<0.05$; regresión: $W= 0.02 \cdot X + 0.003 \cdot Y + 0.09 \cdot Z + 0.26$, siendo: W:

el incremento de la talla en el periodo neonatal; X, Y y Z los incrementos séricos de: BGP, FA y Ca en el periodo neonatal).

CAPITULO VI

CONCLUSIONES VI

CONCLUSIONES

1.- Las concentraciones de osteocalcina de vena están más elevadas que en la arteria umbilical. Si estos niveles venosos más elevados responden a una síntesis placentaria y/o a un transporte transplacentario materno fetal, con el modelo experimental planeado para el presente estudio, no ha podido ser dilucidado, por lo que serán necesarias posteriores investigaciones.

2.- En tanto que las concentraciones de calcemia fetal aumentan conforme se completa la gestación, los niveles séricos de osteocalcina disminuyen. Por ello se hace poco comprensible que pueda existir una intervención simple y directa de este marcador del remodelamiento óseo en el transporte activo de calcio a través de la placenta.

3.- El estrés del parto no ha influido de forma significativa en los niveles de osteocalcina en el cordón umbilical.

4.- En el momento de nacer, el feto tiene plenamente desarrollada la capacidad de síntesis de osteocalcina, y el mantenimiento de las concentraciones séricas de la misma en el periodo neonatal inmediato-precoz, permiten afirmar que la dependencia del posible transporte transplacentario materno-fetal, o la síntesis placentaria, no eran esenciales para mantener los niveles séricos de osteocalcina fetal al finalizar la gestación.

5.- El análisis e interpretación del estado de los marcadores del remodelamiento óseo y metabólico fosfocálcico en arteria umbilical de los recién nacidos pretérmino, en los límites de la casuística estudiada, reflejan una actividad de formación ósea en la que predomina la resorción sobre la mineralización del hueso.

6.- Los marcadores séricos de la remodelación ósea y del estado metabólico fosfocálcico en cordón umbilical de los recién nacidos a término, caracterizan una situación serobiológica en la que predomina la mineralización sobre la formación y resorción ósea.

7.- La correlación negativa entre las tasas plasmáticas de osteocalcina y la edad gestacional, debe ser interpretada como un signo serobiológico que traduce una desaceleración de la formación ósea y que se corresponde con las aportaciones bibliográficas de una desaceleración del ritmo de crecimiento al final de la gestación.

8.- La capacidad de secreción de las glándulas paratiroides y los niveles sanguíneos de parathormona del recién nacido están intimamente relacionadas, con pequeñas variaciones adaptativas del paso de la vida intra a la extrauterina, con la capacidad de síntesis-secreción que el feto viniera desarrollando.

9.- Los marcadores séricos de remodelamiento óseo (osteocalcina, hormona paratiroidea y fosfatasas alcalinas) y del estado metabólico fosfocálcico (calcio y fósforo), independientemente de la madurez que haya alcanzado el feto al nacer, son semejantes en el periodo neonatal inmediato-precoz.

10.- El recién nacido pretérmino mantiene una velocidad de crecimiento en el periodo neonatal más acelerada que el nacido a término, con una alta actividad osteoformadora y una baja mineralización y también una resorción ósea disminuida, en un intento de mantener el crecimiento, aúnque sin conseguirlo, que hubiera tenido lugar intraútero bajo las influencias materno-placentarias y condicionantes filogenéticos.

11.- Los recién nacidos pretérmino, para una edad postnatal homogénea con los nacidos a término, muestran una mayor actividad osteoformadora (concentraciones séricas de osteocalcina y fosfatasas alcalinas más elevadas) que se traduce en un ritmo de crecimiento mayor que los que han completado la gestación, pero con unos incrementos de las concentraciones séricas de fósforo insuficientes para subvenir el elevado ritmo de mineralización ósea equilibrada con la actividad osteoformadora.

12.- El riesgo potencial que un recién nacido pretérmino padezca un "raquitismo hipofosforémico" es función inversa del grado de madurez (mineralización ósea) alcanzado al nacer, y una estimación de dicho riesgo puede hacerse cuando, para unas elevadas concentraciones y actividad sérica de osteocalcina y fosfatasas alcalinas respectivamente, el índice calcio/fósforo tienda a incrementarse a lo largo del periodo neonatal.

13.- En el periodo neonatal, se pueden predecir los incrementos de talla (W) que observarán los neonatos que han completado la gestación, en función de los incrementos séricos de osteocalcina (X), fosfatasas alcalinas (Y) y calcemia (Z) que siguen la siguiente ley:

$$W = 0.02 \cdot X + 0.003 \cdot Y + 0.09 \cdot Z + 0.26$$

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA VII

AARON DC, LINDALL AV, HUBER MB, PENSKY J, ELLS J, ORF JV and ROSS BA: Detection and characterization of small parathyroid hormone fragments in normal and hyperparathyroid glands and serum by inmunoextraction and région specific radioinmunoassay. Clin. Res. 1981; 25:(Abstract nº 400).

ABRAMS S, SCHANLER R, SHENG H, EVANS H, LEBLANC A and GARZA C: Peripheral bone mineral content is correlated to total body calcium/serum indices of mineral status in miniatures piglets. Pediat. Res. 1988, 23:(Abstracts nº 574) 297A.

ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA: Necesidades nutritivas de los recien nacidos de bajo peso. Pediatrics (ed. esp.) 1985; 19 : 340-344.

AGUILAR M, MUÑOZ M, ESCOBAR F, TORRES E y DIAZ J: Valor diagnóstico de la parathormona media molécula (PTH-MM), sérica en alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Rev. Diag. Biol. 1987; 36: 32-34.

AGUS ZS, PUSCHETT JB, SENESKY D: Mode of action of parathyroid hormone and cyclic adenosine 3'-5'monophosphate on renal tubular phosphate reabsorption in the dog. J. Clin. Invest. 1971; 50: 617-626.

AGUS ZS, GARDNER LB, BECK LH: Effects of parathyroid hormone on renal tubular reabsorption of calcium, sodium and phosphate. Am J. Physiol. 1973; 224: 1143-1148.

ALON V and CHAN JC: Hypocalcemia from deficiency of and resistance to parathyroid hormone. In: Barnes LA (ed): Advances in Pediatrics. Ed. Year Book Medical Publisher. Chicage. 1985; 32: pp. 439-468.

ANAST CS, WINNACKER JL, FORTE LR and BURNS TW: Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976; 42: 707-710.

ANDERSON HC: Introduction to the second conference on matrix vesicle calcification. Met. Bone Dis. Relat. Res. 1978; 1: 83-87.

ASHTON BA, ALLEN TD, HOWLETT CR, EAGLESOM CC, HATTARI A and OWEN M: Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. Clin. Orthop. 1980; 151: 294-307.

AUERBACH GD, MARX SJ and SPIEGEL AM: Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferol. In: William RV (ed). Texboox of endocrinology. WB Saunders. Philadelphia. 1981, pp 922-1031.

AVERY GB: Neonatologia. Fisiopatologia y manejo del recién nacido. Jarpyo editores. 2ª ed. Madrid, 1983.

AVRAMIDES A, ANDREOU A, PAPOULI M, SPYROPOULOU A and KARAMOUZIS M: Osteocalcin (BGP) levels in preterm and full term infants. XI European Congress of Perinatal Medicine. Abstracts Book. Rome. 1988. p. 57.

BARLTROP D, MOLE RH and SUTTON A: Absorption and endogenous faecal excretion of calcium by low birthweigth infants on feeds with varying contents of calcium and phosphate. Arch. Dis. Child. 1977; 52: 41-49.

BARZEL VS: Parathyroid hormone blood phosphorus and acid base metabolism. Lancet 1971; 1: 1329-1333.

BAYES R, MOJON MJ, NARBONA E, MALDONADO J and MOLINA JA: Plasma beta-endorphin concentrations in newborn infants and relationship with intrapartum hypoxia. En: Grand EL, Lyllan-Rapport I and Waner RR (eds). Research in Perinatal Medicine. An Interdisciplinary aproach Leipzig VEB Georg Thieme. Leipzig, 1986, pp 267-273.

BAYES R, NARBONA E, MARTIN M and MOLINA JA: Growth catch-up and osteocalcin blood levels in preterm infants. XI European Congress of Perinatal Medicine. Abstracts Book. Rome.1988. p.61.

BECEIRO J, MARTINEZ ME, CATALAN P, QUERO J: Niveles de PTH intacta en el recién nacido pretérmino. IX Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Libro de ponencias, simposios y comunicaciones. Alicante, 1987, p 196.

BERESFORD JN, GALLAGHER JA, POSER JW and RUSSELL RG: Production of osteocalcin by human bone cells in vivo. Effects of 1,25 $(OH)_2D_3$, 24,25 $(OH)_2D_3$, parathyroid hormone and glucocorticoids. Metab. Bone. Dis. Rel. Res. 1984; 5: 229-234.

BERNIS C, DIAZ A, HERNANDEZ J, ALVAREZ A, BARRIL G, PADILLA E and TRAVER JA: Osteocalcina en hemodiálisis. Nefrologia 1987; 7:71.

BERSON SA and YALOW RS: Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic carcinoma. Science 1966; 154: 907-909.

BERSON SA and YALOW RS: Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. J. Clin. Endocrinol. Metab.

1968; 28: 1037-1043.

BESSEY OA, LOWRY ON and BROCK MA: A method for rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimiters of serum. J. Biol. Chem. 1946; 164: 321-323.

BIKLE DD and HERMAN RH: Calcium potentiates the cyclic nucleotide and phosphaturic response to parathyroid hormone infusion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 56: 11-17.

BINGHAN PJ and RAISZ LG: Bone growth in organ culture: Effects of phosphate and other nutrients on bone and cartilage. Calcif. Tissue Res. 1974; 14: 31-35.

BLOOM W and FAWCETT AW: A texbook of histology. 10th ed. WB Saunders. Philadelphia. 1975. pp 244-287.

BLUM JW, FISCHER JA, SCHWORER D: Acute parathyroid hormone response: sensitivity relationship to hypocalcemia and rapidity. Endocrinology 1974; 95: 753-759.

BO LINN OW, DAVIS GR, BODDRUS DJ: An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. J. Clin Invest. 1984; 73: 640-645.

BORDIER P, MIRAVET L and HIOGOD D: Young adult osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973; 2: 277-292.

BORLE AB: Calcium metabolism at the cellular level. Fed. Proc. 1973; 32: 1944-1950.

BOSKEY AL and POSNER AS: Extraction of a calcium phospholipid-phosphate complex from bone. Calcif. Tissue Res. 1976; 19: 273-283.

BOSKEY AL: Current concepts of the physiology and

biochemistry of calcification. Clin Orthop. 1981; 157: 225-257.

BOSLEY ARJ, VERRIR-JONES ER and CAMPBELL MJ: Aetiological factors in rickets of prematurity. Arch. Dis. Child. 1980; 55: 683-686.

BOWER GN and McCOMB RB: Clin. Chem. 1966; 12: 80.

BRAND JC and RAISZ LG: Effects of calcitonin and phosphate ions on the parathyroid hormone stimulated resorption of bone. Endocrinology 1972; 90: 479-485.

BREWER HB and ROHAN R: Bovine parathyroid hormone: aminoacid secuence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1970; 67: 1862-1869.

BROADUS AE: Mineral metabolism. In: Felig P, Baxter JD (eds): Endocrinology and metabolism. McGraw Hill Broock Co. New York. 1981. pp 963-1079.

BROOKE OG and LUCAS A: Metabolism bone disease in preterm infants. Arch. Dis. Child. 1985; 60: 682-690.

BROWN EM, HURWITZ S and AURBACH GD: Beta-adrenergic stimulation of cyclic AMP content and parathyroid hormone release from isolated bovine parathyroid cells. Endocrinology 1977; 100: 1696-1702.

BROWN WM: PTH secretion in vivo and vitro. Regulation by calcium and other secretagoges. Mineral Electrolyte Metab. 1982; 8: 130-150.

BROWN JP, MALAVAL L, CHAPUY MC, DELMAS PD, EDOUARD C and MEUNIER PJ: Serum bone Gla protein: A specific marker for

bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet 1984; 1: 1091-1093.

BUSHINSKY DA, FAVUS MJ, SCHEIDER BD: Effects of metabolic acidosis on PTH and 1,25 $(OH)_2D_3$ response to low calcium diet. Am. J. Physiol. 1982; 243: 570-575.

CABRINI RL, SCHAJOWICZ F and MEREA C: Histoenzymology behaviour of the gian cell of foreing body granuloma as compared with the osteoclast. Experientia 1962; 18: 222-323.

CACCIARI E, CICOGNANI A, PIRAJOLI P, DALLACASA P, MAZZARACCHIA MA, TASSONI P, BERNARDI F, SALARDI F y ZAPPULLA F: GH, ACTH, LH and FSH behavoir in the first seven days of life. Acta paediatr. Scand. 1986; 65: 337-341.

CAMPOY C, MALDONADO J, NARBONA E y BAYES R: Consideraciones y criterios generales acerca de los requerimientos nutricionales de los recién nacidos de bajo peso. En: Molina JA, Bayés R y Narbona E (eds). III Jornadas de Neoantologia: Nutrición en el periodo neonatal. Ed. Centro de Documentación de Uniasa. Granada, 1988, pp 79-153.

CANALIS E: The hormonal and local regulation of bone formation. Endocr. Rev. 1983; 4: 62-77.

CARO JF, BESARAB A, BURKE JF: A posible role propanolol in the treatment of renal osteodystrophy. Lancet 1978; 2: 451-454.

CARRASCO JL: El método estadístico en la investigación médica. 2ª ed. Ed. Ciencia. Madrid, 1983.

CASTELLS S, YASUMURA S, FUSI MA, COLBERT C, BACHTELL RS and SMITH S: Plasma osteocalcin levels in patients with osteogenesis imperfecta. J. Pediatr. 1986a; 109: 88-91.

CASTELLS S, YASUMURA S, SMITH S and CASAS J: Calcitonin supresses elevated plasma levels of osteocalcin in children with osteogenesis imperfecta. Pediatr. Res.1986b; 20: 327A.

CASTILLO M, RODRIGUEZ E, VALDIVIA M, CAMPILLO JE y RUIZ REQUENA ME: Determinación de insulina. Laboratorio. 1979; 68: 343-358.

CATALAN P,HADWDKINS F, PALLARDO LF, SANCHEZ-CASAS E, REQUE A, QUERO J y MARTINEZ ME: Calcio iónico, PTH y osteocalcina en los hijos de gestantes diabéticos insulinodependientes. IX Reunión Naciona de Medicina Perinatal. Libro de ponencias, simposios y comunicaciones. Alicante, 1987, p 196.

CATHERWOOD BD, MARCUS R, MADUIG P and CHEUNG AK: Determinants of bone gamma carboxyglutamic acid containing protein in plasma of healthy aging subjects. Bone 1985; 6: 9-13.

CHAMBERS TJ: Phagocytosis and trypsin resistant glass adhesion by osteoclast in culture. J. Pathol. 1979; 55: 127-130.

CHASE LR and AURBACH GD: Parathyroid function and excretion of 3'5'adenic acid. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1967; 58: 518-525.

COHN DV and McGREGOR RR: The biosynthesis intracelular

procesing and secretion of parathormona. Endocrine Rewiews 1981; 2: 1-26.

COLE DEC and GUNDBERG CM: Changes in serum osteocalcin associated with parathyroid hormone infusion in X-linked hypophosphatemic rickets. Clin. Chim. Acta. 1985a; 151:1-7.

COLE DEC, CARPENTER TO and GUNDBE[illegible] Serum osteocalcin concentratios in children with metabolic bone disease. J. Pediatr. 1985b; 106: 770-776.

COLE DEC, STIRK LJ, HANLEY DA and GUNDBERG CM: Circulating osteocalcin concentrations are decreased during pregnancy: implications for the maternal mineral metabolism. J. Bone Min. Res. 1986; 1:90.

COOPER LJ and ANAST CS: Niveles circulantes de hormona paratiroidea inmunorreactiva en niños pretérmino y respuestas al tratamiento con calcio. Acta Paediatr. Scand. 1985; 2: 739-743.

COUCH M, WOODS DA, GALLAGHER JA, POSER JW and RUSSELL RG: Serum osteocalcin in British subjects. Calcif. Tissue Int. 1984; 36: S3.

CRISTIANSON C, RODBRO P and HEINILD B: Un changed total body calcium in normal human pregnancy. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1976; 55: 141-146.

CRUIKSHANK DP, PITKIN RM, REYNOLDS A, WILLIAMS GA and HAROLD GF: Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 134: 143-249.

CUSHARD WG, CREDITOR S, CANTERBURY JM and REIS E:

Physiologic hyperparathyroidism in pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972; 34: 767-770.

DAVID L and ANAST CS: Calcium metabolism in newborn infants. The interrelationship of parathyroid function and calcium, magnesium and phosphorus metabolism in normal, sick and hypocalcemia newborns. J. Clin. Invest. 1974; 54: 287-296.

DAVID L: Parathormona, calcitonina y vitamina D. En: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds). Endocrinologia Pediatrica. Ed. Salvat, Barcelona, 1987, pp 124-130.

DAY GM, CHANCE GW, RADDE IC, REILLY BJ, PARK E and SHEEPERS J: Growth and mineral metabolism in very low birth weight infants. II.- Effects of calcium supplementation on growth and divalent cations. Pediatr.Res.1975; 9: 568-575.

DEFTOS LJ, PARTHEMORE JE and PRICE PA: Changes in plasma bone Gla protein during treatment of bone disease. Calcif. Tiss. Int. 1982; 34: 121-124.

DEFTOS LJ and CATHERWOOD BD: BGP and bone metabolism. In: Peck A (ed). Bone and mineral research. Elsevier. 1983. pp. 112-115.

DE LA PIEDRA C, RAPADO A y ESBRIT P: Niveles séricos de osteocalcina en la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario y en la hipercalcemia tumoral. Rev. Clin. Esp. 1985a; 177: 310-313.

DE LA PIEDRA C, TOURAL V y RAPADO A: Osteocalcina y remodelamiento óseo. Relación con otros parámetros

bioquímicos habituales. I Reunión Nacional Metabolismo Mineral. Libro de resumenes. Madrid, 1985b. p.30.

DE LA PIEDRA C, TOURAL V y RAPADO A: Osteocalcina. Bioquimica, fisiologia, niveles normales y en diferentes patol[illegible]s. Rev. Clin. Esp. 1987; 181: 213-222.

DEL[illegible]ADO A y EGUES J: Patologia prenatal por medicamentos, tóxicos, agentes físicos y metabólicos. Serie Monográfica nº 5. Ed. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, 1979, pp 70-78.

DELMAS PD, WILSON DM, MAHN KG and RIGGS BL: Effect of renal function on plasma levels of bone Gla-protein. J, Clin. Invest. 1982; 57: 1028-1030.

DELMAS PD, STENNER D, WAHNER HW, MANN KG and RIGGS BL: Increase in serum bone g-carboxyglutamic acid protein with aging in women. Implications for the mechanism of age related bone loss. J. Clin. Invest. 1983a; 71: 1316-1321.

DELMAS PD, KAHNER HW, MAHN KG and RIGGS BL: Assesment of bone turnover in postmenopusal osteoporosis by measurement of serum bone Gla-protein. J. Lab. Clin. Med. 1983b;102: 470-476.

DELMAS PD, BPOWN JP, MALAVAL L, EDWARD C and MEUNIER PJ: Serum bone Gla-protein (BGP) compared to bone histomorphometry in postmenopausal osteoporosis: serum BGP can predict histological heterogeneity. In: Cohn DV, Fujita T, Potts T (jr),Talmage Rv (ed). Endocrine control of bone and calcium metabolism. Excerpta medica. Amsterdam.1984a. pp. 73-77.

DELMAS PD, MALAVALL L, DEMIAUX B, CHAPUY MC, EDWARD C and MEUNIER PJ: Serum bone Gla-protein (osteocalcin) in endocrine disease. Calcif. Tissue. Int. 1984b; 36: s75.

DELMAS PD, DEMIAUX B, MALAVAL L, CHAPUY MC, EDOUARD C and MEUNIER PJ: Serum bone gamma carboxiglutamic acid containing protein in primary hyperparathiroidism and in malignant hipercalcemia. Comparison with bone histomorphometry. J. Clin. Invest. 1986a; 77: 985-991.

DELMAS PD, MALAVAL L, BONE G and GHATELOIN P: Serum bone Gla-protein (BGP) in normal children and in growth hormonal (GH) deficient children. Effects of treatment. J. Bone Min. Res. 1986b; 1: 105.

DELMAS PD, DEMIAUX B, MALAVALL L, CHAPUY MC and MEUNIER PJ: L'osteocalcine (ou gla-protein osseuse) nouveau marqueur biologique pour l'etude de la pathologie osseuse. Presse Med. 1986c; 15: 643-646.

DE LUCA HF: Vitamin D: the vitamin and the hormone. Fed. Proc. 1974; 33: 2211-2220.

DELVIN EE, SALLE BL, GLORIEUX FH, ADELAINE P and DAVID LS: Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on neonatal calcium homeostasis. J. Pediatr. 1986; 109: 328-324.

DENNIS VW: Actions of parathyroid hormone on isolated renal tubules. Ann. NY Acad. Sci. 1981; 372: 552-557.

DENT CE and GUPTA MM: Plasma 25-hydroxyvitamin D levels during pregnancy in caucasians and vegetarians and non-vegetarian Asians. Lancet 1975; 2: 1057.

DIAZ A, BERNIS C, ALVAREZ V, BARRIL G, HERNANDEZ J, JARAS E, PADILLA E y TRAVER JA: La osteocalcina como marcador precoz de remodelación ósea en la osteodistrofia renal. 1º Symposium de la Sociedad Española de Investigación ósea y metabolismo mineral. Libro de Abstracs. Barcelona. 1987. p.77.

DICKSON IR and BAGGA MK: Changes with age in the non collagenous proteins of human bone. Connect. Tissue Res. 1985; 14: 77-85.

DIEHL H and ELLINGBOL J: Analitical chemistry. 1956; 28: 822-884.

DIETRICH JW, CANALIS EM, MAINA DM: Hormonal control of bone colagen synthesis in vitro: effects of parathyroid hormone and calcitonin. Endocrinology 1976; 98: 943-949.

DIMUZIO MT, BROWN M and BUTLER WT: The biosynthesis of dentine gammacarboxiglutamic acid-containing protein by rat incisor odontoblas in origine culture. Biochem. J. 1983; 216: 249-257.

DRAKE TS, KAPLAN RA and LEWIS TA: The physiologic hyperparathyroidism of pregnancy, it is primary or secondary?. Obstet. Gynecol. 1979; 53: 746-749.

DRAPPER MW: The structure of parathyroid hormone its effects on biological action. Mineral Electrolite Metab. 1982; 8: 159-172.

DURAND D, DALLE M and BARLET JP: Plasma calcium homeostasis in the guinea pig during the perinatal period. Biol

Neonate. 1982; 42: 120-126.

EHRENKRANZ RA, ACKERMAN BA, NELLT CM and JANGHORBANI M: Absorption of calcium in premature infants as measured with a stable isotopic[46] Ca extrinsic tag. Pediatr. Res. 1985; 19: 178-187.

ELRAD H, BERGTROM W and DAGOGLAM T: Glucagon-induced hypocalcemia in the rat: effects of maturation and insulin. Pediatr Res. 1980; 14: 216-220.

ESPGAN: Comitte on Nutrition. Guidelines on infant. Nutrition I. Recomendation for the composition of adapted formula. Acta Paediatr. Scand. 1979; s262: 1-20.

ESPGAN: Comitte on Nutrition of the Preterm infants. Nutrition and feeding of preterm infants. Acta Paediatr. Scand. 1987; s305: 1-19.

EPSTEIN EH and MUNDERION NH: Isolation and characterization of CHbr peptides of human [alfa 1(III) 3] collagen and tissue distribution of [alfa 1(I)2] and [alfa 1(III)3] collagens. J. Biol. Chem. 1975; 250: 9304-9312.

EPSTEIN S, McCLINTOCK R, BRYCE G, POSER J, JOHNTON CC and HUI S: Differences in serum bone Gla protein with age and sex. Lancet 1984; 1: 307-310.

ERENBERG A, PHEPS DJ and LAM R: Total and free thyroid hormone concentration in the neonatal period. Pediatrics 1974; 53: 211-216.

EUROPEAN PTH STUDY GROUP: Interlaboratory comparison of radioinmunological parathyroid hormone determination. Eur. J. Clin. Invest. 1978; 8: 149-154.

FAVUS MJ, BERELOWITZ M and COE FL. Effects o somatoestatin on intestinal calcium t' ansport in the rat. Ann.J. Physiol. 1981; 241: 6147.

FAVUS MJ:Factors that influence absrption and secretion of calcium in the small intestine and olon. Ann. J. Physiol. 1985; 248: 6147.

FELBERG JP: Radioimmunoassay in the clinical chemistry laboratory. Adv. Clin. Chem. 1978; 20: 129.

FENTON E and BRITTON HG: 25-hydroxycholecalciferol 1-alfa-hydroxylase activity in the kidney of the fetal neonatal and adult guinea pig. Biol. Neonate. 1980; 37: 254-256.

FERRUGIA W and MELCK RA: Metabolism of osteocalcin. Calcif. Tissue. Int. 1986; 39: 234-238.

FETTER WPF, METTAU JW, DEGENHART HJ, HOUGENBOEZEM T, MOLENAAR A: Concentracion plasmática de 25,dihidroxivitamina D en niños pretérmino. Acta paediatr. Scand. 1985; 4: 601-604.

FISHER JA, BINSWANGER V and BLUM JW: The acute parathyroid hormone response to change in ioniced calcium during phosphate infusions in the cow. Eur. J. Clin. Invest. 1974; 3: 151-153.

FOGH-ANDERSEN N and SCHULTZ-LARSEN P: Free-calcium ion concentration in pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1981; 60: 309-312.

FORBES GB: Calcium accumulation by the human fetus. Pediatrics 1976; 57: 976-977.

FOWLER SA, WILLIAMS ME and GRAY TK: Calcium and 25-hydroxyvitamin D_3 binding proteins in human placenta. Biol. Neonate. 1978; 33: 8-12.

FRIEDENSTEIN AJ: Determined and inducible osteogenic precursor cells. In: Hard tissue growth repair and remine realization. Ciba Fundation Symposium II. New York. Elsevier. 1973. pp. 169-181.

FRIEDMAN PA, HAUSCHKA PV, SHIA MA and WALLACE JK: Characteristics of the vitamin K dependent carboxylating system in human placenta. Biochem. Biophys. Acta. 1979; 583: 261-265.

GALLAGHER JA, BERESFORD J, SHARRAD M : Hormonal regulation of osteocalcin production by human bone cells in vitro. Metab. Bone Dis. 1983; 5: 49-54.

GALLOP PM, LIAN JP and HAUSCHKA PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamina K. N. Engl. J. Med. 1980; 302: 1460-1466.

GAREL J and DUMONT C: Distribution and inactivation of labeled parathyroid hormone in the rat fetus. Horm. Metab. Res. 1972; 4: 217-223.

GARG LC: Effect of parathyroid hormone and adenosine 3'5' monophosphate on renal carbonic anhydrase. Biochem. Pharmacol. 1975; 24: 437-439.

GLOWACKI J and LIAN JB: Impaired recruitments of osteoclast progenitors by osteocalcin deficient bone implants. In: Butlet WT ed. Chemistry and biology of mineralized tissues.

Perinatal Medicine. Abstracs Book. Roma. 1988. p. 60.

GUNDBERG CM, COLE DE, LIAN JB, READE TM and GALLOP PM: Serum osteocalcin in the treatment of inherited rickets with 1,25 dihydroxyvitamin D_3. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983a; 56: 1063-1067.

GUNDBERG CM, LIAN JB and GALLOP PM: Measurements of g-carboxyglutamate and circulating osteocalcin in normal children adults. Clin. Chim. Acta. 1983b; 128: 1-8.

GUNDBERG CM, LIAN JP, GALLOP PM and STEINBERG JJ: Urinary g-carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and Paget's disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983c; 57: 1221-1225.

GUNDBERG CM and GALLOP PM: Osteocalcin, the vitamin K-dependent protein of bone. In: Adelman RC, Dekker EE (ed). Modification of proteins during agains. Alan R. Liss Inc. New York. 1985a. pp. 93-107.

GUNDBERG CM, WILSON PS, GALLOP PM and PARFITT AM: Determination of osteocalcin in human serum: results with two kits compared with those by a well characterized assay. Clin. Chem. 1985b; 31: 1.720-1.723.

GUNDBERG CM and WEINSTEIN RS: Multiple immunoreactive forms of osteocalcin in uremic serum. J. Clin. Invest. 1986; 77: 1762-1767.

GUNDBERG CM, MARKOWITZ ME, MIZRUCHI M and ROSEN JF: Osteocalcin in human serum: a circadian rhytm. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 60: 736-739.

HABENER JF and POTTS JT: Biosynthesis of parathyroid

hormone. N. Engl. J. Med. 1978; 299: 580-585.

HABENER JF: Biosintesis de la hormona paratiroidea. En: De Groot LJ (ed). Endocrinologia. Ed. Interamericana. 2ª Buenos Aires. 1981. pp. 804-813.

HAHN T: Fisiologia del hueso: mecanismos de los trastornos que producen osteopenia. Hospital Practice 1987; 2: 9-23.

HALES CH and RANDLE PJ: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Biochem. Journal. 1963; 88: 137-146.

HALL JG, PAULO RM and WILSON KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am. J. Med. 1980; 68: 128-140.

HAMILTON JW, HIALL HD and JACOBS HW: The N-terminal aminoacid sequence of bovine pro-parathyroid hormone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74; 1971: 653-656.

HANCOX NM: The osteoclast. Biol Rev. 1979; 24: 448-471.

HANLEY DA, TAKATSUKI K, SULTAN JM: Direct release of parathyroid hormone fragments from functioning bovine parathyroid glands in vitro. J. Clin. Invest. 1978; 62: 1247-1254.

HAUSCHKA PV, LIAN JB and GALLOP PM: Direct identification of the calcium binding aminoacid gamma-carboxyglutamate in mineralized tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975; 72: 3925-3929.

HAUSCHKA PV, LIAN JB and GALLOP PM: Vitamin K and mineralization. Trends. Biochem. Sci. 1978: 3: 75-78.

EBSCO Media Inc. Birminghan. 1985 pp. 164-169.

GOLDSMITH NF and JOHNSTON JO: Bone mineral. Effects of oral contraceptives pregnancy and lactation. J. Bone Joint. Surg. 1975; 57: 657-658.

GOLTZMAN D: Mecanismo de acción bioquimica de la hormona paratiroidea. En: De Groot LJ (ed). Endocrinologia. Ed. Interamericana 2ª ed. Buenos Aires. 1981. pp. 843-849.

GOTHLIN G and ERICSON JL: The osteoclast. Clin. Orthop. 1976; 120: 201-231.

GRAY TK, LESTER GE, LORENC RS: Evidence for extrarenal 1 α hydroxylation of 25 hydroxyvitamin D_3 in pregnancy. Science 1979; 204: 1311-1312.

GRAY TK, LOWS W, LESTER GE: Vitamin D and pregnancy: The maternal-fetal metabolism of vitamin D. Endocr. Rev. 1981; 2: 264-293.

GREER FR and TSANG RC: Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D. Requirements for the preterm infant. En: Tsang RC and Dekker M. Vitamin and Mineral requirements in preterm infants. INc. New York. 1985.

GREER FR and McCORMICK A: Growth and calcium metabolism in premature infants fed varying amount of protein and minerals during the first year of life. Pediat. Res. 1988; 23:(Abstracts nº 1694) 484A

GRUSON M, DOULCH LE, DENNE MH, CHAMBRIOLE RJ, MIRAVET L and LELUYER B: Serum calcium and Bone Gla Protein levels in fullterm and preterm neonates. XI European Congress of

HAUSCHKA PV: Osteocalcin and its functional domains. In: Butler WT (ed). Chemistry and biology of mineralized tissues. EBSCO Media Inc. Birminghan. 1985. pp. 149-158.

HAUSSLER MR, LIGHTNER ES, BRUMBAUGH PF: 1-α-25-dihydroxyvitamin D in idiopatic hyperparathyroidism: assay of circulating concentration and therapeutic effect of the steral. Clin. Res. 1975; 23: 155A.

HEANEY RP and SKILLMAN TG: Calcium metabolism in normal pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971; 33: 661-670.

HEWLETT-PACKARD: Conjunto básico de programación (HP-97): Ajuste de curvas. Singapore. Hewlett-Packard Co. 1976, pp 03-01 - 03-08.

HILLMAN LS, ROJANASATHIT S, SLATOPOLSKY E and HADDAD JG: Serial measurements of serum calcium, magnesium, parathyroid hormone, calcitonin, and 25-hydroxyvitamin D in premature and term infants during the first week of life. Pediatr. Res. 1977; 11: 739-744.

HILLMAN LS, SLATOPOLSKY E and HADDAD JG: Perinatal vitamin D metabolism. IV maternal and cord serum 24,25 dihydroxyvitamin D concentrations. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978; 47: 1073-1077.

HO M, YIN TA, CHEN XC, SPECKER BL, TSANG RC and OESTREICH A: Relationship between vitamin D, [Ca] x [P] and ossification centers in newborn infants in China. Pediat. Res. 1988; 23: (Abstracts nº 1701) 485A.

HUGHES MA, BRUMBAUGH PF, HAUSSLER MR: Regulation of serum 1,alfa, dihydroxyvitamin D_3 by calcium and phosphate in the

rat. Science 1975; 190: 578-585.

ICHIKAWA I, HUMES HD, DOUSA TP: Influences of parathyroid hormone on glomerular ultrafiltration in the rat. Am. J. Physiol. 1978; 394: F393-401.

ISMAIL F and EPSTEIN S: The effect of therapy on bone Gla protein and other mineral markers in postmenopausal osteoporosis. J. Bone Min. Res. 1986; 1: 238-241.

JANAS LM, PICONE TA, BENSON JD and McLEAN Jr WG: Influence of dietary calcium to phosphorus ratio on serum calcium (Ca), phosphorus (P) and parathormone (PTH) during the first two weeks of life. Pediat. Res. 1988; 23: (Abstracts nº 1703) 485A

JOB JC et PIERSON M: Endocrinologie pediatrique et croissance. 2ª ed. Flammarion. Paris. 1981.

JUPNER H, ROSENBLATT M, SEGRE GV and HESCH RD: Discrimination between intact and mid-c-regional PTH using selective radioinmunoassay systems. Acta Endocrinol. 1983; 102: 543-548.

KAHN B, STRAUB CP, ROBBINS PJ, WELLMAN HN, SELTZER RA TELLES HC: Intake and excretion of calcium and phosphorus by infants, calcium retention and model. Pediatrics 1969; 43: 668-686.

KEATON JA: Altered paratiroid responses to calcium in hypercalcemic neonatal calves. Endocrinology 1978; 103: 2161-2167.

KEMPER B, HABENER JF, RICH A: Parathyroid secretion:

discovery of a mayor calcium dependent protein. Science 1974; 184: 167-169.

KEMPER B, HABENER JF, ERNEST MD: Pre-proparathyroid hormone: analysis of radioactive tryptic peptides on aminoacid sequence. Biochemistry 1976; 15: 15-19.

KEUTMAN HT: Química de la hormona paratiroidea. En: De Groot LJ (ed). Endocrinologia. Ed. Interamericana. 2ª ed. Buenos Aires.1981. pp.796-803.

KLIEGMAN M and WALD MK: Problemas de adaptación metabólica: glucosa, calcio y magnesio. En: Klaus/Fanaroff (ed). Asistencia al recién nacido de alto riesgo. Ed. Panamericana. 3ª. Buenos Aires. 1987. pp. 244-262.

KOO WWK, GUPTA JM, NAYANAR VV: Skeletal changes in preterm infants. Arch. Dis. Child. 1982; 57. 447-452.

KOWARSKI S and SHACHTER D: Intestinal membrane calcium binding protein, vitamin D dependent membrane component of the intestinal calcium transport mechanism. J. Biol. Chem. 1980; 255: 10834-10834.

KRUSE K and KUSTERMAN: Pruebas a favor de una resistencia periférica transitoria a la hormona paratiroidea en niños pretérminos. Acta Paediatr. Scand. 1987a; 4: 127-130.

KRUSE K: Effect of biosynthetic human growth hormone on calcium and bone metabolism. In: Preece Ma. (ed) International Symposium on Growth Disorders. Select Procedings. Excepta Medica/An Elsevier. 1987b. pp. 54-67.

KUMAR R, COHEN WR and SILVA P: Elevated 1,25, dihydroxivitamin D plasma levels in normal pregnancy and

lactation. J. Clin. Invest. 1979; 63: 342-348.

LEGIDO A, OLIVARES JL y PEREZ J: Homeostasis del metabolismo fosfocálcico en la vida intrauterina y en el periodo neonatal. Revisión. Acta. Pediatr. Esp. 1984; 42: 167-172.

LEON M, LARRODERA L, PARREÑO J, SOLIS J y HAWKINS F: Niveles basales de osteocalcina en enfermedades asociadas a alteraciones óseas. I Reunión Nacional sobre Metabolismo Mineral. Libro de resumenes. Madrid. 1985. p. 26.

LEON M, LARRODERA L, SOLIS JA y HAWKINS F: Osteocalcina sérica basal en enfermedades asociadas a alteraciones del metabolismo óseo. Med. Clin. 1987a; 88: 90-92.

LEON M, LARRODERA L y HAWKINS F: Osteocalcina sérica basal en pacientes con patologia tiroidea. I Symposium de la Sociedad Española de Investigación Osea y Metabolismo Mineral. Libro de resumenes. Barcelona . 1987b. p. 109.

LEWENHAUPT A, EKMAN P, ENEKTH P, ERIKSSON E and NORDSTOM L: Serum levels of prostatic acid phosphatase tissue polypeptide antigen, CA-50, neopterine and of osteocalcin in patients with prostatic carcinoma. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985; 45: 75-80.

LIAN JB, PRIEN EL, GLIMCHER MJ and GALLOP PM: The presence of protein bound g-carboxyglutamic acid in calcium containing renal calculi. J. Clin. Invest. 1977; 59: 1151-1157.

LIAN JB, GLIMCHER MJ, ROUFOSSE AH, HAUSCHKA PV, GALLOP PM COHEN L and REIT B: Alterations of the g-carboxyglutamatic

acid and osteocalcin concentrations in vitamin D-deficient chick bone. J. Biol. Chem. 1982; 257: 4999-5004.

LIAN JB, TASSINARI M and GLOWACKI J: Resorption of implanted bone prepared from normal and warfarin treated rats. J. Clin Invest. 1984; 73: 1223-1226.

LIAN JB and CANALIS E: Biosynthesis and hormonal regulation of the vitamin K-dependent g-carboxyglutamic acid containing bone protein, In: Butler WT (ed). The chemistry and biology of mineralized tissues. EBSCO Media. Birminghan, 1985. pp. 326-331.

LICHTENSTEIN P, GOMLEY C, POSER TSANG RC and SPECKER B: Serum osteocalcin concentrations in infancy: lower values in those fed cow milk formula versus breast feeding. J. Pediatr. 1987; 110: 910-911.

LINDROTH M, WESTGREN V y LAURIN S: Raquitismo en niños con muy bajo peso al nacer. (Influencia de los suplementos de vitamina D, fósforo y calcio). Acta Paediatr. Scand. 1986; 3: 1023-1027.

LUBCHENKO LO: Assesment of gestational age and development a birth. In: Andrews BF (ed). The small for date infant. Pediat. Clin. North. Am. 1970; 17: 125-145.

LUKERT BP, HIGGINS JC and STOSKOPF MM: Serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism and Cushing's syndrome. J. Bone Min. Res. 1986; 1:109.

LUND B, SORENSEN OH, LUND B: Stimulation of 1,25, dihydroxyvitamin D production by parathyroid hormone and hypocalcema in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980; 50:

480-485.

MAJESKA RJ, RODAN SB and RODAN GA: Parathyroid hormone responsive clonal cell lines from rat osteosarcoma. Endocrinology 1980; 107: 1494-1503.

MAJZOUB JA, KRONENBERG HM, POTTS JT: Identification and cell-free, translation of mRNA coding for a precursor of parathyroid secretory protein. J. Biol. Chem. 1979; 254: 7445-7449.

MALDONADO J, BAYES R, NARBONA E, RODRIGUEZ E, MOLIZ R y MOLINA JA: Contribución al estudio del metabolismo fosfocálcico en el periodo perinatal. An. Esp. Pediatr. 1984; 21: 399.

MALLET E, BASUYAU JP, BRUBELLE P: Neonatal parathyroid secretion and renal receptor maturation in premature infants. Biol. Neonate. 1978; 33: 304-308.

MALLETTE LE: Goat antisera bovine parathyroid hormone: characterization of regional specifity, and evolution of titer and afinity the 44-68 regio-specific antibody species. Horm. Metab. Res. 1981; 13: 523-528.

MALLETTE LE, TUMA SH, BERGER RE and KIRKLAND JL: Radioimmunoassa for the middle region of human parathyroid hormone using an homologous antiserum with a carboxyterminal fragment of bovine parathyroid hormone as radioligand. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 54: 1017-1024.

MALLUCHE HH, NORMAN A, MASSRY SG and AKMAL M: Effects and interactions of 1,25 $(OH)_2D_3$ and PTH in uremia. In: Cohn

DV, Fujita T, Potts JT, Talmage RV (eds). Erdocrine control of bone and calcium metabolism. Excerpta Medica. Amsterdam 1984. p.48.

MARTIN KJ, HRUSKA KA, FREITAG JJ: The peripheral metabolism of parathyroid hormone. N. Engl. J. Med. 1979; 301: 1092-1098.

MARTIN A, LUNA JD, SANCHEZ-CANTALEJO E y BOLAÑOS MJ: Bioestadistica. Universidad de Granada. 1986.

MARTIN M, NARBONA E, BAYES R y MOLINA JA: ¿ Regula el fósforo la actividad de la osteocalcina en el recien nacido pretermino (estudio preliminar)?. IX Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Libro de comunicaciones. Alicante. 1987. p. 196.

MARTINEZ ME, DE PEDRO C, CATALAN P, SALINAS M, BALAGUER G y ORDAS J: Levels of osteocalcin in normal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 153: 708-709.

MARTINEZ ME, HERRANZ L, DE PEDRO C and PALLARDO: Osteocalcin levels in patients with hyper and hypothyroidism. Horm. Metabol. Res. 1986a; 18: 212-214.

MARTINEZ ME, SANCHEZ C, SALINAS M, PELLEGRINI J, CARRASCO A, CATALAN P, BALAGUER G and QUERO J: Ionic calcium levels during pregnancy at delevery and in the first hours of life. Scand. J. Clin. Invest. 1986b; 46: 27-30.

MARTINEZ ME, SANCHEZ C, BALAGUER G, PELLEGRINI J, CARRASCO A, CATALAN P, SALINAS M, MADERO R y QUERO J: Parathormona: aspectos perinatales. An. Esp. Pediatr. 1988; 28: 2: 115-118.

MARSRY SG, FREDLER N and COBURN JW: Excretion of phosphated and calcium. Arch. Intern. Med. 1973; 131: 828-835.

MAYER GP: Secrecion de la hormona paratiroidea. En: De Groot LJ (ed). Endocrinologia. Ed. Interamericana 2a. Buenos Aires. 1981. pp. 814-820.

McGREGOR RR, HAMILTON JW, COHN DV: The by-pass of tissue stores during secretion of newly synthesized parathyroid hormone. Endocrinology. 1975; 97: 178-188.

MENON RK, GILL DS, THOMAS M, KERNOFF PB and DANDONA P: Impaired carboxylation of osteocalcin in warfarin treated patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 64: 59-61.

MIGUEL JL, MARTINEZ ME. SELGAS C, DE PEDRO C, ESCUIN F, BALAGUER G, PEREZ M y SANCHEZ R: Factores bioquímicos que influyen en los niveles de osteocalcina en la uremia. Nefrologia. 1985; 5: 35.

MIMOUNI F and TSANG RC: Bone mineralization in infants, the contribution of photon absorptiometry. Stern L (ed). Feeding the sick infant. Nestle Nutrition Workshop Series, vol 11. Vevey/Raven Press New York. 1987. pp. 75-100.

MIMOUNI F, LOUGHEAD J, ROSS R and TSANG RC: Decreaing postnatal osteocalcin (OC) concentrations inversely correlate with paratiroid hormone (PTH) concentrations. Pediat. Res. 1988; 23: (Abstracts nº 482) 281A

MINKIN C, BLACKMA N, NEWBREY J, POKRESS S, POSER R and WALLINC M: Effects of parathyroid hormone and calcitonin on adenilate cyclase in murine mononuclear phagocites.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1977; 76: 875-878.

MOLIZ R: Estudio del metabolismo fosfocalcico en RN normales y RN con SFA. Tesina de licenciatura. Granada. 1984.

MOYA M, BALLESTER I y CORTES E: Desproporción entre la oferta y los requirimientos reales de calcio en la nutrición del pretérmino. En: Avances en Nutrición Infantil. UNIASA. Madrid. 1987. pp. 129-138.

MUNDY GI and POSER JW: Chemotactic activity of the g-carboxiglutamatic acid containing protein in bone. Calcif. Tissue Int. 1983; 35: 154-168.

MUÑOZ M: Aportaciones al diagnostico del hiperparatiroidismo primario tratado quirurgicamente y otros desordenes del metabolismo mineral. Tesis Doctoral. Granada. 1987.

MURER MJ and HILDMAN B: Transcellular transport of calcium and inorganic phpsphate in the small intestine epitelium. Am. J. Physiol. 1981; 240: G409.

NARBONA E, BAYÉS R, IBARRA I, RODRIGUEZ E y MOLINA JA: ¿ Atraviesa o no la osteocalcina la placenta?. XVII Congreso Español de Pediatria. Zaragoza. 1988.

NICHOLSON and WAGNER BM: El laboratorio en la practica pediatrica. Pediatr. Clin. North. Am. (ed. esp) 1980; 4: 809-830.

NISHIMOTO SK and PRICE PA: Proof that the g-carboxyglutamatic acid containing bone protein is synthesized in calf bone. J. Biol. Chem. 1979; 254: 437-

441.

NOGUCHI A, EREN M and TSANG RC. Parathyroid hormone in hypocalcemic and normocalcemic infants of diabetic mothers. J. Pediatr. 1980; 97: 112-118.

NORTHOP G, MISENHIMER MD and BECKER M: Faillure of parathyroid hormone to cross the non human primate placenta. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977; 129: 441-454.

OLANTUNBOSUM DA, ADENIYI FA and ADADEVON BK: Serum calcium, phosphorus and magnesium levels in pregnant and non pregnant nigerians. Br. J. Obstet. Gynecol. 1975; 82: 568-572.

ORIMO H, NAKAI R, SAGUCHI C, OHTAWARA Y, MORIUCHI S and HOSOYA K: Role of osteocalcin in the pathophysiology of metabolic bone disease. In: Cohn DV, Fujita T, Potts JT Jr, Talmage RV (eds). Endocrine control of bone and calcium metabolism. vol 8A. International Congress Series. Excerpta Medica. Amsterdam 1984.

OWEN M: Histogenesis of bone cell. Calcif. Tissue. Res. 1978; 25: 205-207.

OWEN M: The origin of bone cells in the postnatal in the postnatal organism. Arthr. Rheuma. 1980; 23: 1073-1079.

PALUMBI W, PEDRAZZONI A, MALANINO AM, CARAPEZZI C, CARBOGNANI A and MARANI L: In: Cristiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Rigge BL (eds). Osteoporosis. Proc of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. Aalborg 1984. pp. 804-810.

PAN LC and PRICE PA: Effect on transcriptional inhibitors on the bone g-carboxyglutamic acid protein response to 1,25, dihydroxyvitamin D in osteosarcoma cells. J. Biol. Chem. 1984; 259: 5844-5847.

PARFITT AM: The actions of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis and metabolic bone disease. Part I of IV parts: mechanisms of calcium transfer between blood and bone and their cellular bases: morphological and kinetic approaches to bone turnover. Metabolisms. 1976; 25: 809-844.

PEREZ CANO R: Osteocalcina . 1987; 88:107-109.

PELEGANO JF, CAREY DE, ROWE JC, LABARRE DJ, EGREN CF, HORAK E and LAZAR AM: Calcium/phosphorus ratio of 1.7:1 in parenteral nutrition (PN) promotes efficient Ca and P retention in preterm infants. Pediat. Res. 1988; 23: (Abstracts nº 1728) 490A.

PITKIN RM: Vitaminas, minerales en la gestación. En: BARNES JL and PITKIN R (eds). Clin. Perinatol. 1975, pp 223-234.

PITKIN RM, REYNOLDS WA, WILLIANS GA: Calcium regulating hormones during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978; 47: 626-631.

PITKIN RM, REYNOLDS WA, WILLIANS GA and HARGIS GK: Calcium metabolism in normal pregnancy. A longitudinal study. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 133: 781-790.

PITKIN RM, CRUIKSHANK DP, SCHAUBERGER CW, REYNOLDS WA, WILLIANS GA and HARGIS GK: Fetal calciotropic hormones and

neonatal calcium homeostasis. Pediatrics. 1980; 66: 77-81.

PITKIN RM: Regulación endocrina de la homeostasis del calcio durante el embarazo. Clin. Perinatol. (ed.esp).1983; 3: 569-587.

PITKIN RM: Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period. A rewiew. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 151: 99-100.

PODENPHANT J, CRISTIANSEN C, CATHERWOOD BD and DEFTOS LJ: Serum bone Gla protein variations during estrogen and calcium prophylaxis of postmenopausal women. Calcif. Tissue. Int. 1984; 36: 536-540.

PORTALE AA, HALLORAN BP, MURPHY MM: Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25, dihydroxyvitamin D_3 by determinings its production rate in humans. J. Clin. Invest. 1986; 77: 7-12.

POSER JW and PRICE PA: A method for decarboxylation of g-carboxyglutamic acid in proteins. J. Biol. Chem. 1979; 254: 431-436.

POSER JW, ESCH FS, LING NC and PRICE PA: Isolation acid sequence of the vitamin K dependent protein from human bone. J. Biol. Chem. 1980; 255: 8685-8691.

POSILLICO JT, SRIKANTA S, EISENBARTH G, QUARANTA V, KAJIJI S and BROWN EM: Binding of monoclonal antibody (4F2) to its cell surface antigen on dispersed adenomatous parathyroid cells raises cytosolic calcium and inhibits parathyroid hormone secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 64: 43-50.

PRICE PA, OTSUKA AS, POSER JW: Characterizatio of a gamma-carboxyglutamic acid containing protein from bone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1976a; 73: 1447-1451.

PRICE PA, POSER JW and RAMAN N: Primary structure of the gamma-carboxyglutamic acid containing protein from bovine bone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1976b; 73: 3374-3375.

PRICE PA and BAUKOL SA: 1,25, dihydroxyvitamin D_3 increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells. J. Biol. Chem. 1980a; 255: 11660-11663.

PRICE PA and NISHIMOTO SK: Radioimmunoassay for the vitamin K dependent protein of bone and its discovery in plasma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980b; 77: 2234-2238.

PRICE PA, PARTHEMORE JG and DEFTOS LJ: New biochemical marker for bone metabolism: measurement by radioimmunoassay of bone Gla protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. J. Clin. Invest. 1980c; 66: 878-883.

PRICE PA, LOTHINGER JW and NISHIMOTO SK: Absence of the vitamin K dependent bone protein in fetal rat mineral. J. Biol. Chem. 1980d; 255: 2938-2942.

PRICE PA and BAUKOL SA: 1, 25, dihydroxyvitamin D_3 increases in serum levels of the vitamin K dependent bone protein. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981a; 99: 928-935.

PRICE PA, WILLIAMSON MK and LOTHERINGER JW: Origin of the vitamin K dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. J. Biol. Chem. 1981b; 256: 12760-12766.

PRICE PA, WILLIANSOM MK, HABAT T, DELL RB and JEE WS: Excesive mineralization with growth plate closure in rats on chronic warfarin treatment. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982; 79: 7734-7738.

PRICE PA: Osteocalcin. In: Peek WA (ed). Bone and mineral research. Annual 1. Elsevier. Amsterdam. 1983: 157-190.

PRICE PA: Vitamin K dependent formation of bone Gla protein (osteocalcin) and its functions. In: Auerbach GD and McCormick DB. Vitamins and hormones. Advances in research and applications. Academic Press. New York. 1985. pp. 66-108.

QUELCH KJ, COLE WG and MELIK RA: Non collagenous proteis in normal and patological human bone. Calcif. Tissue. Int. 1984; 36: 545-549.

QUERO J, BECEIRO J, MORENA V, GARCIA A, PELLICER A y PEREZ J: Dificultades prácticas para la ordenada provisión de nutrientes en el recién nacido de muy bajo peso. En: Molina JA, Bayes R y Narbona E (eds). III Jornadas de Neonatologia. Nutrición en el periodo neonatal. Ed. Centro de Documentación de UNIASA. 1988, pp 19-57.

RAISZ LG, TRUMMEL DL, HOLICK MF: 1,25 dihydroxychocalciferol: A potent stimulation of bone resorption in tissue culture. Science 1972; 175: 768-785.

RAISZ LG and KREAM BE: Regulation of bone formation. N. Engl. J. Med. 1983: 309: 29-36.

RASMJSEN H: Cells comunication. Calcium ion and cyclic

adenosine monophosphate. Science. 1970; 170: 404-410.

RASMUSSEN H and BORDIER PH: The cellular absis of metabolic bone disease. N. Engl. J. Med. 1973; 289: 25-32.

RASMUSSEN H, BORDIER P, KUROKAWA K, NAGATA N and OGATA E: Hormonal control of skeletal and mineral homeostasis. Am. J. Med. 1974; 56: 751-755.

RATI NC, REDDI AH: Evaluation of anti-inflamatory drugs based upon the inhibition of matrix-induced ornithine decarbxylase activty during connective tissue proliferation. Proc Soc. Exp. Biol. Med. 1979; 162: 320-323.

REDDIA N: Collagenous bone matrix and gene expresion in fibroblast. In: Slaukin H and Greulich RC (ed). Extracelular matrix influences on gene expression, Academic Press. New York. 1975. pp. 619-625.

REDDY GS, NORMAN AW, WILLIS DM, GOLTSMAN D, GYIDA H, SOLOMON S, PHILLIP DR, BISHOP JE and MAYER E: Regulation of vitamin D metabolism in normal pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 56: 363-370.

REID IR, CHAPMAN GE, FRASER TR, DAVIES AD, SURUS AS, MEYER J, HUQ NL and IBBERTSON HK: Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid treated asthmatics. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 62: 379-383.

REITZ RE, DAANE TA, WOODS JR: Calcium, magnesium, phosphorus and parathyroid hormone, interrelationships in pregnancy and newborn infants. Obstet Gynecol. 1977; 50: 701-707.

RICO H, DEL RIO A, PUENTE M y PEREZ V: Hiperparatiroidismo de la gestación, consideraciones patogénicas. Endocrinologia. 1978; 25; 134-137.

RICO LENZA H: Osteocalcina (ed). Med. Clin. 1985; 84: 740-742.

RICO H, CABRANES JA, HERNANDEZ ER y NUÑEZ-TORRON M: Valores de osteocalcina en relación a la edad, sexo y menopausia. An. Med. Inter. 1986a; 3: 585-588.

RICO H, ALMOGUERA I, GOMEZ F, CABRANES JA y NUÑEZ-TORRON M: Valores de osteocalcina en la distrofia ósea refleja. Med. Clin. 1986b; 86: 49-50.

RICO H, CABRANES JA, NUÑEZ-TORRON M, HIGUERAS JC y HERNANDEZ ER: Valores de osteocalcina (BGP) en la osteoporosis postmenopaúsica, antes y después del tratamiento con calcitonina. Med. Clin. 1986c; 86: 791-793.

RICO H: Células óseas y funciones. Remodelamiento óseo. Factores de modulación. En: El síndrome osteoporótico. SANDOZ SAE. Barcelona. 1986d. pp. 13-21.

RICO H, CABRANES JA, HERNANDEZ ER y ALMOGUERA I: Valores de osteocalcina en la diabetes y sus variaciones segun el tratamiento. Med. Clin. 1987a; 88: 798-800.

RICO H, CABRANES JA, ALMOGUERA I, HERNANDEZ ER y ARROYO M: Osteocalcina en la enfermedad ósea de Paget: evidencia de su reutilización en la nueva osteoformación. Med. Clin. 1987b; 38: 13-15.

RICO H, CABRANES JA, HERNANDEZ ER y GOMEZ-CASTRESANA F: Diferencias en la osteocalcina en pacientes con artritis reumatoide de presentación temprana y tardia, no sometidos a tratamiento. An. Med. Inter. 1987c ; 4: 113-115.

RICO H, CABRANES JA, MARTIN F, GABELT K, COSTALES C y ESCUDERO G: Niveles de osteocalcina en la madre y en la sangre arterial y venosa del cordón umbilical. Acta. Gynecol. 1987d; 44: 253-256.

RICO H: Osteocalcina, hormonas calciotrópicas y riñon. Rev, Esp. Med. Nuclear. 1987e; 6: 35-40.

ROOP AW and HARRISON HE: Recent advances in calcium metabolism. I.- Mechanism of calcium homeostasis. J. Pediatr. 1975; 88: 1-18.

ROOS BA, LINDALL AW and ARON DC: Detection and characterization of small. Midregion parathyroid hormone fragment (s) in normal and hyperparatiroid glands and sera by immunoextraction and region-specific radioimmunoassays. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 83: 709-721.

ROOT A and HARRISON H: Recent advances in calcium metabolism. J. Pedatr. 1976; 88: 177-180.

ROWE JC and CAREY DE: Phosphorus deficiency syndrome in very low birth weight infants. Ped. Clin. North. Am. 1987; 34: 997-1017.

ROYER P: Regulation hormonale du metabolisme du calcium (biologie et pathologie). In: Job Jc et Pierson M. Endocrinologie pediatrique et croissance. Ed. Flamarion. Paris. 1981. pp.347.

ROYER P: Un grand meconnu: le calcium intracellulaire. Arch Fr Pediatr, 1985; 42: 413-414.

RUBINAL M, BOTET F, FIGUERAS J y JIMENEZ R: Estudio del metabolismo fosfocálcico comparativamente en la madre y en el recien nacido a término. An. Esp. Pediat. 1984; 20: 446-447.

SAGESSE G, BERTELLONI S, BARONCELLI GI i GHIRRI P: Ritmo circadiano dell' osteocalcina nel bambino. Min. Ped. 1986; 38: 1036-1037.

SANCHEZ A, SANCHEZ LM, CHIMPEN V y PORTUGAL L: Fisiología del manejo renal del fosfato. Rev. Clin. Esp. 1982; 166: 95-100.

SCHEDEWIE H and FISHER D: Perinatal mineral homeostasis. In: Sulchinsky D and Ryan K (ed). Materno fetal, Endocrinology. WB Saundes Co. Philadelphia. 1980. p. 355.

SEIICHI Y, ALOIA JF, GUNDBERG CM, YEH J, VASWANI AN, YVEN K, LO MONTE AF, ELLIS KJ and COHN SH: Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre and postmenopausal women and postmenopausal osteoporotic patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 64: 681-685.

SENTERRE J and SALLE B: Calcium and phosphorus economy of the preterm infant and its interaction with vitamin D and its metabolites. Acta Paediatr. Scand. 1982; S296: 85-92.

SENTERRE J and SALLE B: Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D. En: Stern L and Vert P. Neonatal Medicine. Masson Publishing USA. NeW York, 1985, pp 831-848.

SENTERRE J: Necesidades de calcio y fósforo en el recién nacido prematuro y a término. Anales Nestlé. 1987; 45: 28-38.

SHAW JC: Parenteral nutrition in the management of sick low birtweght infants. Ped. Clin. North. Am. 1973; 20: 333-338.

SHAW JC: Evidencia de la mineralización esquelética defectuosa en los niños de bajo peso: la absorción de calcio y grasa. Pediatrics (ed. esp.) 1976; 1: 9-18.

SHEARRER MJ, BARKHAN P, RAHIM S and STIMMLER L: Plasma vitamin K_1 in mothers and their newborn babies. Lancet 1982; 1: 460-463.

SCHEDEWIE H, ODELL W, FISHER D, KRUTZIK S, DODGE M, COUSINS L and FISHER W: Parathormona and perinatal calcium homeostasis. Pediatr. Res. 1979; 13: 1-7.

SHIIS ME: Magnesium, calcium and parathyroid hormone interactions. Ann. NY Acad. Sci. 1980; 355: 165-180.

SHIMA M, SEINO Y, TANAKA Y, YAHUUCHI H, TSUTSUMI CH and MORIUCHI S: Proteina ósea que contiene ácido g-carboxiglutámico en el periodo perinatal. Acta Paediatr. Scand. 1985; 2: 745-748.

SILVER J, NAVEN-MANY T, MAYER H, SCHMELZER HJ and POPOUTZER MM: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone. J. Clin. Invest. 1986; 78: 1296-1301.

SLATOPOLSKY E, MARTIN K, MORRISEY J and HRUSHA K: Current concepts on the metabolism and radioimmunoassay of parathyroid hormone. J. Lab. Clin. Med. 1982; 99: 309-315.

SLATOPOLSKY E, LOPEZ-HILKER S, WEAVER M, GALLERANT T and MARTIN K: Parathyroid hormone metabolism and measurements in renal faillure. In: Ceccekettin M and Segre G (eds). Calciotropic hormones and calcium metabolism. Excerpta Medica. Amsterdam. 1986. pp. 187-195.

SLOWIK DM, GUNDBERG CM, NEER RM and LIAN JB: Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a Hospital Setting. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984; 59: 228-230.

SOKAL RR and ROHLF FJ: Biometria: principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. Ed. Blume. Madrid.1979.

SPECKER BL and TSANG RC: Mineralización ósea. Anales Nestle. 1987; 45: 19-27.

SPECKER BL, GRATTON T, LANDI T and TSANG R: Effect of dietary calcium to phosphorus ratio on calcium homeostasis in term infants. Pediat. Res. 1988: (Abstracts nº 1745) 492A.

SRAER J, SRAER JD, CHRANSEL D: Evidence for glomerular receptor for parathyroid hormone. Am. J. Physiol. 1978; 423: F96-103.

STEPAN JJ, PRESL J, BROULIK P and PACOVSKY V: Serum osteocalcin levels and bone alkaline phosphatase isoenzyme after oopherectomy and in primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 64: 1.079-1.082.

STEWART AF, VIGNERY A and SILVERGLATE A: Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcemia of malignancy:

uncopling of bone cell activity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 55: 219-227.

STUART AE, HABESHAW JA and DAVIDSON AE: Phagocites in vitro. In: Weir Am (ed). Cellular immunology. Blackwell Publ. Oxford. 1972. p.31.

SUTTON RA. WONG NL and DIRKS JH: Effects of parathyroid hormone on sodium and calcium transport in the dog nephron. Clin. Sci. 1976; 51: 345-351.

SUTTON A, MOLE R and BARLTROP D: Urinary and faecal excretion of marker calcium (^{46}Ca) by loww birthweigth infants. Arch. Dis. Child. 1977; 52: 50-55.

SWANINATHAN R and CARE AO: Calcitonin and intestinal calcium absorption. J. Endocr. 1974; 61: 83-94.

TALMAGE RV and COOPER: Fisiologia y mecanismo de acción de la calcitonina. En: De Groot JL (ed). Endocrinologia. Ed. Interamericana 2ª ed. Buenos Aires, 1981, pp 863-869.

TALME B: Potasium, sodium, chloride , total protein calcium and inorganic phosphorus in plasma of human fetusses and newborn infants. Biol Neonat. 1971; 18: 144-153.

TANTIBNEDYANGKUL P and HASKIN S: Medium- chain tryglyceride feeding in premature infants: effects on calcium and magnesium absorption. Pediatrics, 1978; 62: 537-542.

TARGOVNICK JH, RODMAN JS, SHERWOOD LM: Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro: Quantitative aspects of calcium and magnesium ions control. Endocrynology. 1971; 88: 1477-1486.

TEITELBAUM SL, KAHN AJ: Mononuclear phagocytes osteoclast and bone resorption. Mineral Electrol, Metab. 1980; 3: 2-9.

TERMINE JD, POSNER AS: Infrared analysis of rat bone: Age dependency of amorphous and cristalline mineral fractios. Science, 1966; 153: 1523-1525.

TERMINE JD, KEINMANH HK, WHITSON SW: Osteonectin a bone specific protein linking mineral to collagen. Cell. 1981; 26: 99-105.

TORRES A, GONZALEZ J, RODRIGUEZ J, GOMEZ M, ALARCON T y LORENZO V: Niveles de osteocalcina en la osteodistrofia renal, corelación con la histomorfometria osea. Nefrologia. 1985; 5: 35.

TORRES R, DE LA PIEDRA C y RAPADO A: Osteocalcina y remodemaliento óseo en la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo primario, osteoporosis e hipercalcemia tumoral. 1º Simposium de la Sociedad Española de investigación ósea y metabolismo mineral. Barcelona, 1.987 (Libro de Abstracs). p. 88.

TRABA ML y BABE M: Aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina por la 1,25 $(OH)_2D_3$ y la 24,25 $(OH)_2D_3$ en tibias de perro perfundidas. 1º Symposium de la Sociedad Española de Investigación ósea y metabolismo mineral. Libro de abstracts, Barcelona 1987, p 35.

TSANG R.C, LIGHT I.J, SUTHERLAN J.M y KLEINMAN L.I: Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. J. Pediatr, 1973; 82: 423-429.

TSANG R.C, DONOVAN E.F y STEICHEN J.J: Fisiología y

patología del calcio en el neonato. Pediatr clin North Am. (Ed Esp), 1976; 3: 611-626.

TSANG R.C, STEICHEN J.J y BROWN D.R: Homeostasis perinatal del calcio: hipocalcemia y desmineralización ósea en periodo neonatal. Clin. Perinat. 1977; 2: 383-408.

TSANG R, ABRAMS L, JOYF T, BUNCHER C y SLELEICHER J: Ionized calcium concentratión in neonate in relatión to gestational age. J Pediatr. 1979; 94: 126-129.

TSANG R.C y STEICHEN J.J: Homeostasis del calcio y magnesio en el recien nacido. En: Avery G.. Neonatología: Fisiopatología y manejo del recien nacido. Ed. Interamericana. 1983 . pp: 589-599.

TSANG RC: Homeostasis perinatal del calcio. Libro de ponencias, Simposios y comunicaciones. IX Reunión Neonatal de Medicina Perinatal. Alicante. 1987.

TWARDOCK AR y AUSTIN MK: Calcium tranfer in perfused Guinea pig placenta. Am. J. Phisiol, 1970, 219: 540-545.

VAUGHAN J: Osteogénesis and haematopoyesis. Lancet, 1981, 2: 133-135.

VENKATARAMAN P, TSANG R, SPERLING M, CHEN I y ELLIS K: Calcitonin, glucagon and gastrin in birth asphyxia and early neonatal hypocalcemia. Pediat Res, 1982; 16: 313.

VENTO TORRES M, MOYA BENAVENT M, DOMENECH MARTINEZ E: Deprivación del calcio dietario a la rata gestante: Valoración de la repercusión en el esqueleto materno y fetal. An. Esp. Pediatr, 1988; 28: 241-245.

VIELAND P, FISCHER JA, TRESCHEL U, ROTH HR, VETTER K, SCHNEIDER H y HUCH A: Perinatal parathyroid hormone, vitamin-D metabolites and calcitonin in man. Am. J. Physiol. 1980, 239: E385-E390.

VILLANUEVA C, FIGUERAS J, LLORENS A, RIVERA F y JIMENEZ R: Calcitrio y metabolismo de la vitamina D en el periodo perinatal. Arch. Pediat. 1987; 38: 413-422.

WEINSTEIN RS and GUNDBERG CM: Multiple immunoreative forms of osteocalcin in the sera of dyalisis patients. J. Bone Min. Res, 1986; 1: 126.

WEISS L: The hematopoyetic microenvironmet of the bone marrow: a ultrastructural study of the stroma in rats. Anat Res. 1976; 186: 161-184.

WEN SF: Micropuncture studies of phosphate transport in the proximal tubule of the dog: the relatioship to sodium reabsorption. J. Clin. Invest. 1974; 53: 143-153.

WIDDOWSON EM, and McCANCE RA: The metabolism of calcium, phosphorus, magnesium ans strontium. Pediat. Clin. North. Am. 1965; 12: 595-610.

WHITEHEAD M, LANE G, YOUNG O: Interrelations of calcium regulating hormones during normal pregnancy. Br. Med. J. 1981; 282: 10-12.

WILKINSON MR, WAGSTAFFE C, DELBRIDGE L, WISEMAN J, POSER S: Serum osteocalcin concentrations in Paget's disease of bone. Arch. Intern. Med. 1986; 146: 268-271.

WISKE PS, EPSTEIN S, BELL NH, QUEENNER SF, EDMONSON J,

JOHNSTON CC: Increases in immunoreactive parathyroid hormone with age. N. Engl. . Med. 1979; 300: 1419-1421.

WHITSSET JA: Calcium uptake and binding by membrane fractions of human placenta ATP-calcium accumulation. Pediatr. Res. 1980; 14: 769-775.

WONG OL, LUBEN RA, CHN DV: 1,25 dihydroycholecalciferol and parathormone. Effects on isolated osteoclast-like cells. Science. 1977; 1977: 663-665.

YASUMURA S, ALOIA JF, GUNDBERG CM, YEH J, VASWANI AN, YVEN K, LOMONTE AI, ELLIS KJ and COHN SH: Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre and postmenopausal women and postmenopausal osteoporotic patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 64: 681-685.

ZECCA E, ALECCI MC, ROMAGNOLI C, DE CARELIS MP, ZUPPA AA and TORTORELO G: Reliability of alkaline phosphatase as a screening test for osteopenia of prematurity. XI European Congress of Perinatal Medicine. Book Abstracts, Rome, 1988, p 49.

ZERWEKH JE, SAKHA EE and PARK CY: Short-term 1,25 dyhidroxyvitamin d_3 administration raises serum osteocalcin in patients with postmenopausal osteoporosis. J. Clin Endocrinol. Metab. 1985; 60: 615-617.

ZIEGLER EE, BIGA TC. FOMON SM: Nutritional requirements of the premature infant. In: Suskind. Texbook of Pediatric Raven Press. New-York, 1981, p 29.

ZILVERSMITH DB, DAVIS K: J. Lab. Clin. Med. 1950; 35: 155-159.

ANEXO I

NOMENCLATURA DE LAS SIG AS

Datos paramétricos correspondientes a la edad gestacional, somatometría básica, acidosis intraparto (pH de arteria umbilical) y a las determinaciones analíticas en suero de cordón umbilical de recién nacidos a término y pretérmino.

EG: edad gestacional

PESO: peso al nacimiento

TALLA: Talla o longitud (coronilla-talón)

PC: perímetro cefálico

BGPA: osteocalcina de arteria umbilical

PTHA: hormona paratiroidea de arteria umbilical

BG/PTHA: índice BGPA/PTHA

FAA: fosfatasas alcalinas de arteria umbilical

PA: fósforo de arteria umbilical

CaA: calcio de arteria umbilical

Ca/PA: índice CaA/PA

BGPV: osteocalcina de vena umbilical

PTHV: hormona paratiroidea de vena umbilical

BG/PTHV: índice BGPV/PTHV

FAV: fosfatasas alcalinas de vena umbilical

PV: fósforo de vena umbilical

CaV: calcio de vena umbilical

Ca/PV: índice CaV/PV

pHAU: pH de arteria umbilical

Datos paramétricos correspondientes a la edad gestacional, somatometría básica y a las determinaciones analíticas en suero de recién nacidos pretérmino y a término en los periodos neonatales precoz (2) y tardío (3).

EG2: edad gestacional

PESO2: peso del 2

TALLA2: Talla o longitud (coronilla-talón) del 2

PC2: perímetro cefálico del 2

BGP2: osteocalcina del 2

PTH2: hormona paratiroidea del 2

BG/PTH2: índice BGP2/PTH2

FA2: fosfatasas alcalinas del 2

P2: fósforo del 2

Ca2: calcio del 2

Ca/P2: índice Ca2/P2

PESO3: peso del 3

TALLA3: talla o longitud (coronilla-talón) del 3

PC3: perímetro cefálico del 3

BGP3: osteocalcina del 3

PTH3: hormona paratiroidea del 3

BG/PTH3: índice BGP3/PTH3

FA3: fosfatasas alcalinas del 3

P3: fósforo del 3

Ca3: calcio del 3

Ca/P3: índice Ca3/P3

*PESO: incremento de peso del 2 al 3

*TALLA: incremento de talla del 2 al 3

*BGP: incremento de osteocalcina del 2 al 3

*PTH: incremento de parathormona del 2 al 3

*Ca: incremento de calcio del 2 al 3

*P: incremento de fósforo del 2 al 3

*FA:incremento de fosfatasas alcalinas del 2 al 3

DIA 1: dia de la 1ª determinación analítica

DIA 2: dia de la 2ª determinación analítica

CASUISTICA Y VALORES

CORDON UMBILICAL

CASE	1 EG	2 PESO	3 TALLA	4 PC	5 BGPA
1	269.000	3050.00	52.0000	35.5000	3.40000
2	271.000	2700.00	47.0000	36.0000	4.00000
3	280.000	3890.00	55.0000	38.5000	7.00000
4	256.000	2600.00	49.0000	36.0000	2.50000
5	273.000	3840.00	52.0000	35.0000	4.40000
6	282.000	2740.00	51.0000	36.0000	2.00000
7	267.000	3000.00	51.0000	34.0000	3.00000
8	261.000	2940.00	53.0000	34.0000	4.00000
9	289.000	3940.00	53.0000	36.0000	4.70000
10	266.000	2810.00	50.0000	34.5000	6.70000
11	285.000	3080.00	48.0000	35.0000	4.10000
12	268.000	3700.00	51.0000	38.0000	3.60000
13	276.000	3550.00	54.0000	36.0000	4.50000
14	277.000	3600.00	53.0000	35.0000	3.60000
15	259.000	3150.00	51.0000	37.0000	4.30000
16	279.000	3850.00	53.0000	36.0000	4.07000
17	273.000	3540.00	51.0000	34.0000	8.13000
18	292.000	4060.00	54.0000	36.0000	1.74000
19	273.000	3370.00	51.5000	37.0000	4.30000
20	279.000	3980.00	53.0000	37.0000	1.50000
21	279.000	3500.00	62.0000	36.0000	3.08000
22	259.000	2600.00	49.0000	34.0000	2.42000
23	284.000	4650.00	54.0000	36.0000	.460000
24	299.000	3400.00	52.0000	36.0000	.500000
25	287.000	3220.00	52.0000	36.0000	.160000
26	280.000	3360.00	58.0000	39.0000	1.37000
27	282.000	4250.00	56.0000	38.0000	.650000
28	270.000	2460.00	45.0000	32.0000	.970000
29	280.000	4100.00	52.0000	37.0000	.630000
30	280.000	3880.00	53.0000	37.0000	1.00000
31	259.000	3100.00	50.0000	34.0000	1.07000
32	280.000	3350.00	50.0000	34.0000	.580000
33	278.000	3770.00	52.0000	36.0000	.590000
34	287.000	3510.00	51.0000	35.0000	.480000
35	259.000	3470.00	53.0000	36.0000	1.41000
36	266.000	3240.00	52.0000	36.0000	.540000
37	283.000	3700.00	53.0000	37.0000	1.45000
38	266.000	3500.00	54.0000	36.0000	3.88000
39	280.000	2600.00	50.0000	37.0000	1.10000
40	290.000	2950.00	52.0000	35.0000	2.96000

41	284.000	3360.00	51.0000	35.0000	1.77000
42	275.000	3600.00	53.0000	36.0000	1.05000
43	273.000	2790.00	50.0000	35.0000	2.18000
44	280.000	3750.00	52.0000	36.0000	1.52000
45	278.000	3890.00	53.0000	36.0000	.770000
46	259.000	3400.00	52.0000	36.0000	5.25000
47	272.000	3620.00	53.0000	38.0000	1.39000
48	280.000	3270.00	50.0000	36.0000	1.18000
49	280.000	3960.00	53.0000	36.0000	1.76000
50	282.000	3500.00	52.0000	35.0000	1.82000
51	294.000	3600.00	51.0000	36.0000	.670000
52	273.000	3230.00	52.0000	36.0000	3.58000
53	290.000	3000.00	45.0000	34.0000	1.20000
54	280.000	3200.00	50.0000	33.0000	2.30000
55	294.000	3830.00	54.0000	37.0000	3.90000
56	280.000	3200.00	51.0000	35.0000	1.60000
57	280.000	3050.00	50.0000	34.0000	3.50000
58	287.000	3370.00	52.0000	36.0000	1.20000
59	284.000	3106.00	50.0000	37.0000	.900000
60	272.000	3090.00	47.0000	35.0000	1.50000
61	269.000	3100.00	51.0000	35.0000	.950000
62	273.000	3650.00	50.0000	37.0000	1.79000
63	273.000	3450.00	51.0000	36.0000	2.03000
64	280.000	2750.00	52.0000	36.0000	1.20000
65	286.000	3370.00	54.0000	34.5000	.660000
66	266.000	2980.00	52.0000	34.0000	2.10000
67	285.000	3200.00	51.0000	34.0000	.840000
68	276.000	3300.00	51.0000	37.0000	1.90000
69	286.000	4150.00	54.0000	34.5000	.200000
70	289.000	3150.00	56.0000	37.0000	.750000
71	278.000	3550.00	54.0000	36.0000	.840000
72	285.000	3400.00	52.0000	35.0000	.840000
73	270.000	3300.00	49.0000	36.0000	1.23000
74	280.000	3250.00	53.0000	36.0000	.880000
75	273.000	3080.00	52.0000	35.0000	1.36000
76	281.000	2950.00	50.0000	34.0000	2.60000
77	271.000	3100.00	51.0000	34.0000	3.20000
78	287.000	3510.00	51.0000	35.0000	2.00000
79	291.000	3700.00	55.0000	37.0000	.250000
80	273.000	3090.00	52.0000	36.0000	4.00000E-002

81	285.000	2450.00	49.0000	34.0000	.200000
82	273.000	3100.00	52.0000	35.0000	.240000
83	289.000	3350.00	51.0000	35.0000	4.93000
84	280.000	2650.00	51.0000	35.0000	5.35000
85	266.000	2560.00	49.0000	33.0000	5.01000
86	263.000	2780.00	49.0000	34.0000	1.40000
87	273.000	3000.00	50.0000	34.0000	5.00000
88	280.000	3100.00	50.0000	34.0000	.400000
89	279.000	3800.00	52.0000	35.0000	3.51000
90	269.000	3990.00	52.0000	36.0000	2.35000
91	263.000	2800.00	49.0000	34.0000	3.03000
92	267.000	2970.00	44.0000	34.0000	7.71000
93	280.000	3800.00	51.0000	34.0000	.680000
94	279.000	3400.00	51.0000	35.0000	.750000
95	273.000	3180.00	51.0000	36.0000	3.28000
96	249.000	2550.00	48.0000	34.0000	6.52000
97	257.000	2210.00	46.0000	33.0000	3.20000
98	251.000	2143.00	47.0000	34.0000	.500000
99	249.000	2100.00	48.0000	32.0000	5.60000
100	175.000	850.000	41.0000	28.0000	.500000
101	234.000	2190.00	45.0000	32.0000	.900000
102	189.000	900.000	41.0000	29.0000	3.03000
103	189.000	1200.00	42.0000	29.0000	3.35000
104	252.000	1550.00	44.0000	30.0000	.250000
105	253.000	2340.00	46.0000	30.0000	2.00000E-002
106	253.000	2800.00	47.0000	32.0000	5.15000
107	231.000	2200.00	48.0000	31.0000	3.55000
108	245.000	2650.00	49.0000	34.0000	.820000
109	240.000	2560.00	50.0000	34.0000	.640000
110	224.000	1660.00	44.0000	30.0000	9.63000
111	245.000	2500.00	48.0000	33.0000	7.83000
112	231.000	1900.00	45.0000	31.0000	1.97000
113	217.000	1870.00	47.0000	32.0000	7.00000
114	245.000	2500.00	48.0000	33.0000	2.98000
115	187.000	800.000	41.0000	29.0000	1.93000
116	252.000	2200.00	46.0000	33.0000	5.40000
117	252.000	2480.00	46.0000	32.0000	7.50000
118	252.000	2300.00	47.0000	32.0000	.500000
119	252.000	2500.00	48.0000	33.5000	.980000
120	256.000	2500.00	46.0000	33.0000	.500000

VARIABLES:

CASE	6 PTHA	7 BG/PTHA	8 FAA	9 PA	10 CaA
1	49.2000	6.90000E-002	MISSING	5.50000	10.9000
2	58.0000	6.80000E-002	MISSING	6.00000	10.0000
3	41.3000	.169000	141.000	6.00000	9.90000
4	49.5000	5.00000E-002	MISSING	5.00000	10.1000
5	52.5000	8.30000E-002	MISSING	6.00000	9.70000
6	39.9000	5.10000E-002	187.000	5.00000	10.2000
7	41.6000	7.20000E-002	173.000	4.00000	9.50000
8	101.100	3.90000E-002	98.0000	5.10000	9.80000
9	63.2000	7.40000E-002	MISSING	5.40000	10.1000
10	52.1000	.128000	MISSING	4.90000	10.0000
11	55.6000	7.30000E-002	MISSING	6.30000	9.80000
12	97.4000	3.60000E-002	MISSING	7.20000	10.2000
13	39.5000	.113000	MISSING	5.50000	10.1000
14	31.8000	.113000	65.0000	5.10000	10.2000
15	43.0000	.100000	117.000	5.60000	8.80000
16	32.5000	.125000	136.000	7.00000	10.0000
17	36.4000	.250000	83.0000	4.50000	10.6000
18	50.0000	3.40000E-002	MISSING	3.80000	9.30000
19	90.0000	4.70000E-002	MISSING	4.80000	9.30000
20	46.8000	3.20000E-002	77.0000	6.80000	9.30000
21	54.5000	5.60000E-002	MISSING	7.00000	10.0000
22	MISSING	MISSING	MISSING	5.50000	11.0000
23	67.9000	6.00000E-003	MISSING	6.00000	9.80000
24	52.2000	9.00000E-003	MISSING	6.00000	9.60000
25	57.9000	2.00000E-003	MISSING	5.70000	10.5000
26	MISSING	MISSING	MISSING	4.20000	9.60000
27	MISSING	MISSING	MISSING	7.50000	10.1000
28	MISSING	MISSING	109.000	7.50000	10.8000
29	MISSING	MISSING	71.0000	5.90000	9.90000
30	MISSING	MISSING	100.000	6.40000	10.5000
31	MISSING	MISSING	112.000	8.10000	9.10000
32	MISSING	MISSING	128.000	6.60000	10.2000
33	MISSING	MISSING	MISSING	6.00000	9.10000
34	MISSING	MISSING	90.0000	5.30000	10.8000
35	MISSING	MISSING	MISSING	6.00000	9.80000
36	MISSING	MISSING	84.0000	5.80000	10.4000
37	MISSING	MISSING	114.000	6.00000	9.80000
38	35.0000	.110000	MISSING	6.00000	10.0000
39	70.4000	1.50000E-002	85.0000	5.50000	10.2000
40	51.0000	5.80000E-002	MISSING	6.50000	11.0300

41	41.0000	4.30000E-002	MISSING	4.80000	10.0000
42	41.2000	2.50000E-002	71.0000	6.00000	10.2000
43	64.5000	3.30000E-002	MISSING	7.00000	11.2000
44	61.9000	2.40000E-002	134.000	6.50000	9.60000
45	39.6000	.194000	80.0000	13.0000	10.5000
46	46.6000	.112000	400.000	5.70000	10.3000
47	MISSING	MISSING	108.000	8.20000	11.3000
48	46.4000	2.50000E-002	55.0000	4.70000	11.1000
49	MISSING	MISSING	106.000	7.70000	9.30000
50	MISSING	MISSING	170.000	5.50000	11.7000
51	MISSING	MISSING	114.000	7.00000	11.7000
52	MISSING	MISSING	212.000	5.20000	10.0000
53	42.0000	2.80000E-002	90.0000	7.00000	10.3000
54	40.0000	5.70000E-002	95.0000	6.10000	10.3000
55	42.1000	9.20000E-002	114.000	4.20000	10.1000
56	47.5000	3.30000E-002	94.0000	7.30000	9.40000
57	40.9000	8.50000E-002	100.000	7.20000	11.0000
58	45.1000	2.60000E-002	98.0000	8.00000	10.8000
59	50.2000	1.70000E-002	90.0000	7.70000	9.90000
60	53.2000	2.80000E-002	93.0000	5.20000	11.3000
61	96.6000	9.00000E-003	56.0000	9.00000	11.0000
62	59.8000	2.90000E-002	67.0000	7.90000	9.70000
63	121.300	1.60000E-002	95.0000	8.00000	9.80000
64	104.900	1.10000E-002	105.000	7.60000	8.00000
65	69.5000	9.00000E-003	144.000	7.50000	10.1000
66	51.4000	4.00000E-002	100.000	12.2000	9.20000
67	57.3000	1.40000E-002	125.000	7.80000	10.1000
68	193.100	9.00000E-003	137.000	7.30000	9.70000
69	76.2000	2.00000E-003	90.0000	8.30000	11.0000
70	250.000	3.00000E-003	90.0000	9.30000	9.20000
71	116.800	7.00000E-003	87.0000	9.40000	9.60000
72	72.0000	1.40000E-002	125.000	7.80000	10.1000
73	47.0000	1.90000E-002	84.0000	7.50000	9.10000
74	48.5000	1.80000E-002	117.000	7.50000	9.30000
75	56.5000	2.40000E-002	40.0000	5.50000	10.1000
76	60.5000	.429000	106.000	5.50000	9.90000
77	87.6000	3.60000E-002	120.000	8.00000	9.70000
78	80.0000	2.50000E-002	100.000	7.10000	10.0000
79	76.0000	3.00000E-003	92.0000	7.20000	10.1000
80	186.000	2.00000E-004	91.0000	7.60000	10.3000

81	70.0000	2.00000E-003	67.0000	7.70000	10.1000
82	31.0000	7.00000E-003	72.0000	7.90000	10.2000
83	58.0000	8.50000E-002	86.0000	8.00000	10.0000
84	45.0000	.118000	94.0000	7.20000	9.79000
85	30.0000	.177000	95.0000	7.40000	9.60000
86	48.0000	2.90000E-002	129.000	10.9000	10.3000
87	31.0000	.161000	89.0000	5.60000	8.20000
88	52.0000	7.00000E-003	54.0000	7.80000	10.0000
89	45.0000	7.80000E-002	62.0000	7.00000	10.8000
90	71.0000	3.30000E-002	96.0000	8.20000	10.9000
91	47.0000	6.40000E-002	96.0000	8.00000	12.0000
92	35.0000	.220000	69.0000	4.80000	9.50000
93	80.0000	8.00000E-003	204.000	10.0000	8.40000
94	50.0000	1.50000E-002	91.0000	7.60000	9.90000
95	171.000	1.90000E-003	115.000	6.50000	8.40000
96	75.0000	8.60000E-002	103.000	4.80000	10.1000
97	31.3000	.102000	112.000	5.40000	9.10000
98	48.7000	1.00000E-002	132.000	7.00000	10.5000
99	68.0000	8.20000E-002	95.0000	6.00000	7.90000
100	112.900	4.00000E-004	132.000	10.9000	7.60000
101	44.3000	2.00000E-002	100.000	11.4000	9.40000
102	57.6000	5.20000E-002	84.0000	8.70000	9.00000
103	50.4000	6.60000E-002	86.0000	8.50000	8.90000
104	166.000	1.00000E-003	98.0000	8.00000	8.50000
105	50.0000	4.00000E-004	99.0000	8.60000	9.00000
106	33.0000	.155000	97.0000	9.00000	9.00000
107	40.0000	8.80000E-002	104.000	6.40000	8.60000
108	42.0000	1.90000E-002	133.000	8.00000	9.10000
109	260.000	2.00000E-003	100.000	8.80000	8.80000
110	95.0000	.101000	112.000	8.00000	8.20000
111	80.0000	9.70000E-002	105.000	8.50000	9.70000
112	109.000	1.80000E-002	70.0000	6.60000	8.40000
113	76.6000	9.10000E-002	101.000	12.1000	7.80000
114	49.5000	6.00000E-002	95.0000	9.00000	8.00000
115	59.0000	3.20000E-002	100.000	8.00000	9.00000
116	80.0000	6.70000E-002	99.0000	8.70000	9.30000
117	66.5000	.112000	110.000	7.80000	9.50000
118	48.7000	1.00000E-002	133.000	7.10000	10.5000
119	140.600	6.00000E-003	94.0000	7.00000	10.0000
120	63.9000	7.00000E-003	96.0000	7.40000	12.2000

VARIABLES:

CASE	11 Ca/PA	12 BGPV	13 PTHV	14 BG/PTHV	15 FAV
1	1.98000	3.00000	41.5000	7.20000E-002	MISSING
2	1.66000	9.60000	45.8000	.209000	MISSING
3	1.65000	8.50000	38.8000	.219000	126.000
4	2.01000	4.00000	38.0000	.105000	MISSING
5	1.61000	8.00000	59.3000	.134000	MISSING
6	2.04000	2.30000	38.1000	7.30000E-002	MISSING
7	2.37000	4.00000	38.9000	.102000	65.0000
8	1.92000	5.80000	106.700	5.40000E-002	212.000
9	1.87000	6.70000	33.9000	.197000	92.0000
10	2.04000	9.80000	44.4000	.220000	MISSING
11	1.55000	6.20000	56.2000	.110000	MISSING
12	1.41000	4.50000	36.9000	.121000	MISSING
13	1.83000	6.20000	61.8000	.100000	MISSING
14	2.00000	4.60000	33.8000	.136000	63.0000
15	1.57000	6.10000	45.5000	.134000	91.0000
16	1.42000	4.04000	36.3000	.111000	150.000
17	2.35000	9.80000	33.6000	.291000	59.0000
18	2.44000	2.70000	50.0000	5.40000E-002	MISSING
19	1.93000	6.50000	68.0000	9.50000E-002	146.000
20	1.36000	2.92000	53.2000	5.40000E-002	66.0000
21	1.42000	6.40000	45.9000	.139000	88.0000
22	2.00000	1.92000	50.0000	3.80000E-002	MISSING
23	1.63000	.910000	48.9000	1.80000E-002	MISSING
24	1.60000	.600000	59.2000	1.00000E-002	MISSING
25	1.84000	.190000	70.7000	2.00000E-003	MISSING
26	2.28000	.530000	MISSING	MISSING	MISSING
27	1.34000	.740000	MISSING	MISSING	74.0000
28	1.44000	3.54000	MISSING	MISSING	108.000
29	1.67000	1.32000	MISSING	MISSING	84.0000
30	1.64000	1.78000	MISSING	MISSING	110.000
31	1.49000	2.00000	MISSING	MISSING	146.000
32	1.54000	1.82000	MISSING	MISSING	128.000
33	1.51000	1.25000	MISSING	MISSING	MISSING
34	2.03000	1.03000	MISSING	MISSING	100.000
35	1.63000	3.11000	MISSING	MISSING	112.000
36	1.79000	2.10000	MISSING	MISSING	114.000
37	1.63000	2.26000	MISSING	MISSING	119.000
38	1.66000	6.43000	29.2000	.220000	MISSING
39	1.85000	1.40000	112.100	1.20000E-002	MISSING
40	1.73000	2.65000	41.7000	6.30000E-002	MISSING

41	2.08000	2.09000	45.6000	4.50000E-002	MISSING
42	1.70000	5.49000	68.0000	.14400	79.0000
43	1.60000	2.19000	53.1000	4.10000E-002	MISSING
44	1.47000	1.74000	34.9000	4.90000E-002	125.000
45	.800000	2.19000	67.7000	3.20000E-002	95.0000
46	1.80000	5.89000	39.5000	.14000	108.000
47	1.37000	1.76000	MISSING	MISSING	126.000
48	2.36000	1.32000	54.0000	2.40000E-002	60.0000
49	1.20000	.440000	MISSING	MISSING	115.000
50	2.12000	3.87000	MISSING	MISSING	179.000
51	1.67000	2.12000	MISSING	MISSING	120.000
52	2.00000	4.10000	MISSING	MISSING	213.000
53	1.47000	1.10000	45.1000	2.40000E-002	67.0000
54	1.68000	5.05000	38.1000	.13000	89.0000
55	2.40000	4.00000	61.6000	1.60000E-002	99.0000
56	1.28000	2.10000	51.2000	3.80000E-002	84.0000
57	1.52000	.500000	48.8000	1.00000E-002	175.000
58	1.35000	1.30000	46.5000	2.70000E-002	68.0000
59	1.28000	1.20000	17.1000	2.50000E-002	90.0000
60	2.55000	2.20000	58.0000	3.70000E-002	92.0000
61	1.22000	.960000	46.5000	2.00000E-002	58.0000
62	1.22000	1.55000	40.6000	3.80000E-002	95.0000
63	1.22000	2.50000	48.5000	5.10000E-002	103.000
64	1.05000	.700000	55.5000	1.20000E-002	132.000
65	1.34000	.720000	53.1000	1.30000E-002	137.000
66	.750000	.500000	56.5000	8.00000E-003	126.000
67	1.29000	1.06000	131.200	8.00000E-003	121.000
68	1.32000	.500000	102.400	4.00000E-003	88.0000
69	1.10000	2.00000	47.4000	4.10000E-002	106.000
70	.980000	1.06000	52.2000	2.60000E-002	62.0000
71	1.02000	1.10000	41.5000	3.50000E-002	58.0000
72	1.29000	1.06000	131.200	8.00000E-003	121.000
73	1.21000	1.63000	48.3000	1.70000E-002	76.0000
74	1.24000	.970000	45.3000	.102000	96.0000
75	1.83000	1.65000	44.2000	3.00000E-002	84.0000
76	1.80000	3.50000	60.1000	1.80000E-002	79.0000
77	1.21000	1.69000	54.9000	3.00000E-002	98.0000
78	1.40000	1.85000	60.0000	3.00000E-002	100.000
79	1.40000	.220000	46.0000	4.00000E-002	115.000
80	1.35000	8.00000E-002	54.0000	1.00000E-003	42.0000

81	1.31000	.130000	62.0000	2.00000E-003	51.0000
82	1.29000	.420000	59.0000	7.00000E-003	81.0000
83	1.25000	4.75000	91.0000	5.20000E-002	93.0000
84	1.34000	5.00000	33.0000	.152000	93.0000
85	1.29000	4.75000	61.0000	7.70000E-002	94.0000
86	.940000	3.00000	48.0000	4.10000E-002	130.000
87	1.46000	.260000	36.0000	3.50000E-002	99.0000
88	1.28000	.600000	95.0000	6.00000E-003	94.0000
89	1.54000	5.00000	49.0000	.102000	132.000
90	1.32000	1.85000	63.0000	2.90000E-002	49.0000
91	1.50000	1.56000	35.0000	4.70000E-002	84.0000
92	1.97000	8.12000	35.0000	.232000	127.000
93	.840000	.310000	48.0000	6.00000E-003	210.000
94	1.30000	1.33000	49.0000	2.70000E-002	80.0000
95	1.29000	5.63000	138.000	3.60000E-002	58.0000
96	2.10000	6.72000	90.0000	3.40000E-002	107.000
97	1.68000	4.30000	33.8000	.110000	117.000
98	1.50000	2.71000	65.0000	4.10000E-002	112.000
99	1.31000	6.60000	70.0000	9.40000E-002	110.000
100	.690000	2.20000	51.5000	4.20000E-003	90.0000
101	.820000	1.30000	51.4000	2.50000E-002	94.0000
102	1.03000	5.20000	69.4000	7.40000E-002	98.0000
103	1.04000	4.50000	72.8000	6.10000E-002	55.0000
104	1.06000	.450000	145.000	3.00000E-003	92.0000
105	1.04000	.350000	202.000	1.90000E-003	27.0000
106	1.00000	.310000	80.0000	3.00000E-003	94.0000
107	1.34000	11.8000	38.0000	.310000	118.000
108	1.13000	.530000	44.0000	1.20000E-002	169.000
109	1.00000	.760000	262.000	3.00000E-003	100.000
110	1.02000	7.14000	119.000	6.00000E-002	92.0000
111	1.14000	7.76000	100.000	7.60000E-002	112.000
112	1.27000	3.33000	102.000	3.20000E-002	80.0000
113	.690000	5.00000	75.8000	7.90000E-002	107.000
114	.880000	4.10000	62.8000	1.50000E-002	98.0000
115	1.12000	1.32000	52.0000	2.50000E-002	85.0000
116	1.06000	6.00000	90.0000	6.60000E-002	80.0000
117	1.21000	7.00000	41.0000	.170000	105.000
118	1.47000	2.70000	65.0000	4.10000E-002	112.000
119	1.42000	.700000	57.9000	1.00000E-002	86.0000
120	1.64000	.830000	58.6000	1.40000E-002	177.000

CASE	17 CaV	18 Ca/PV	19 pHau
1	10.0000	1.96000	7.24000
2	10.5000	1.75000	7.21000
3	10.1000	2.02000	7.30000
4	9.80000	1.68000	7.22000
5	10.0000	1.44000	7.25000
6	10.5000	2.28000	7.27000
7	9.20000	2.24000	7.34000
8	9.80000	1.81000	7.18000
9	10.1000	1.62000	7.22000
10	10.1000	1.87000	7.23000
11	10.1000	1.40000	7.23000
12	11.2000	1.55000	7.13000
13	9.70000	1.97000	7.28000
14	10.5000	1.94000	7.27000
15	8.80000	1.46000	7.67000
16	10.5000	2.38000	7.30000
17	10.9000	2.18000	7.29000
18	10.3000	1.87000	7.30000
19	9.70000	1.73000	7.22000
20	9.70000	1.42000	7.17000
21	11.0000	1.74000	7.27000
22	10.5000	1.84000	7.25000
23	10.5000	1.84000	7.15000
24	9.90000	1.59000	7.27000
25	9.30000	1.38000	7.28000
26	9.50000	2.43000	7.24000
27	10.8000	1.36000	7.23000
28	10.4000	1.48000	7.18000
29	10.8000	1.77000	7.33000
30	9.80000	1.66000	7.28000
31	9.80000	1.19000	7.22000
32	10.2000	1.64000	7.28000
33	8.40000	1.47000	7.30000
34	11.3000	2.13000	7.31000
35	10.1000	1.68000	7.28000
36	9.80000	1.63000	7.26000
37	10.0000	1.58000	7.31000
38	11.3000	1.77000	7.14000
39	9.80000	1.78000	7.25000
40	11.7000	1.80000	7.29000
41	9.00000	1.63000	7.30000
42	10.3000	1.36000	7.25000
43	11.0000	1.46000	7.20000
44	10.1000	1.68000	7.25000
45	9.10000	.650000	7.29000
46	10.5000	1.75000	7.28000
47	12.1000	1.47000	7.15000
48	11.0000	2.09000	7.21000
49	9.30000	1.25000	7.26000
50	11.1000	2.46000	7.27000
51	11.1000	1.58000	7.25000
52	10.2000	2.04000	7.29000
53	8.80000	1.72000	7.33000
54	10.7000	1.67000	7.17000
55	9.80000	1.30000	7.21000
56	9.60000	1.62000	7.17000
57	11.7000	2.05000	7.10000
58	9.50000	1.72000	7.04000
59	10.0000	1.38000	7.28000
60	6.20000	1.24000	7.22000
61	10.0000	1.47000	7.28000
62	9.40000	1.27000	7.23000
63	8.30000	.820000	7.19000
64	9.80000	1.19000	7.21000
65	11.0000	.960000	7.18000
66	9.40000	.750000	7.23000
67	10.6000	.930000	7.25000
68	10.4000	1.40000	7.24000
69	11.7000	1.56000	7.25000
70	10.4000	1.31000	7.36000
71	10.0000	1.28000	7.24000
72	10.6000	.930000	7.25000
73	9.80000	1.48000	7.38000
74	10.3000	1.37000	7.28000
75	10.8000	1.86000	7.21000
76	10.5000	1.72000	7.19000
77	9.60000	1.05000	7.14000
78	9.50000	1.18000	7.27000
79	6.40000	.810000	7.23000
80	7.10000	1.00000	7.25000

81	9.80000	1.30000	7.30000
82	10.6000	1.39000	7.10000
83	9.70000	1.22000	7.32000
84	9.60000	1.20000	7.21000
85	9.50000	1.35000	7.22000
86	10.3000	.940000	7.21000
87	9.80000	1.96000	7.25000
88	9.70000	1.29000	7.19000
89	10.7000	1.75000	7.19000
90	11.0000	1.66000	7.28000
91	11.3000	1.37000	7.29000
92	10.1000	1.90000	7.27000
93	9.40000	1.03000	7.30000
94	9.40000	1.46000	7.22000
95	9.10000	1.21000	7.35000
96	10.1000	1.94000	7.21000
97	9.30000	1.66000	7.23000
98	9.00000	1.26000	7.25000
99	7.00000	1.04000	7.29000
100	7.50000	.750000	7.40000
101	9.20000	.940000	7.19000
102	10.0000	1.19000	7.23000
103	9.60000	1.06000	7.24000
104	8.60000	1.07000	7.12000
105	7.80000	.860000	7.26000
106	7.80000	1.00000	7.23000
107	9.70000	1.83000	7.22000
108	8.80000	1.25000	7.24000
109	9.10000	1.01000	7.28000
110	8.40000	1.12000	7.22000
111	10.0000	1.61000	7.22000
112	8.70000	1.45000	7.23000
113	8.30000	.750000	7.25000
114	9.80000	1.58000	7.17000
115	8.00000	.940000	7.25000
116	8.40000	.880000	7.23000
117	9.00000	1.20000	7.25000
118	9.90000	1.23000	7.26000
119	6.90000	.940000	7.20000
120	10.4000	1.82000	7.09000

CASUISTICA Y VALORES

RECIEN NACIDOS PRETERMINO

CASE	12 EG2	13 PESO2	14 TALLA2	15 PC2	16 BGP2
1	240.000	2180.00	47.0000	31.5000	8.40000
2	240.000	1900.00	46.0000	31.0000	1.80000
3	231.000	1600.00	48.0000	32.0000	4.00000
4	252.000	2500.00	51.0000	34.0000	1.50000
5	255.000	1800.00	46.5000	31.0000	3.40000
6	255.000	2100.00	52.0000	33.0000	.700000
7	253.000	1920.00	41.0000	31.0000	1.50000
8	237.000	2180.00	47.0000	32.0000	3.40000
9	252.000	2100.00	42.0000	31.0000	11.0000
10	252.000	1900.00	41.0000	30.0000	3.00000
11	202.000	1540.00	41.0000	28.5000	5.00000
12	224.000	2190.00	47.0000	31.0000	3.60000
13	255.000	2050.00	46.0000	32.0000	3.30000
14	245.000	2500.00	48.0000	33.0000	4.25000
15	245.000	2160.00	48.0000	32.0000	.790000
16	236.000	2490.00	47.0000	32.0000	1.05000
17	255.000	2080.00	45.0000	32.0000	.700000
18	252.000	2260.00	47.0000	32.0000	5.45000
19	217.000	1860.00	46.0000	32.0000	.300000
20	217.000	2010.00	46.0000	31.0000	.450000
21	195.000	1290.00	39.0000	27.0000	3.74000
22	245.000	1150.00	40.0000	27.0000	2.54000
23	231.000	2250.00	47.0000	33.0000	2.34000
24	231.000	1880.00	42.0000	32.0000	.750000
25	254.000	2240.00	46.0000	32.0000	3.50000
26	253.000	2440.00	48.0000	33.0000	10.1000
27	253.000	2200.00	47.5000	32.0000	9.60000
28	231.000	2500.00	47.0000	34.0000	2.89000
29	224.000	1660.00	44.0000	30.0000	3.20000
30	231.000	2200.00	48.0000	31.0000	.900000
31	186.000	800.000	40.0000	29.0000	3.60000

CASE	17 PTH2	18 BG/PTH2	19 FA2	20 Ca2	21 P2
1	65.4000	.128000	MISSING	7.50000	7.00000
2	69.4000	2.50000E-002	MISSING	7.90000	7.30000
3	51.2000	7.80000E-002	62.0000	8.80000	5.40000
4	105.000	1.40000E-002	MISSING	8.90000	5.50000
5	90.0000	3.70000E-002	MISSING	8.30000	8.30000
6	112.000	6.00000E-003	MISSING	8.40000	7.00000
7	82.0000	1.80000E-002	MISSING	7.90000	8.60000
8	58.1000	5.80000E-002	MISSING	8.00000	8.10000
9	60.3000	.182000	140.000	8.10000	5.00000
10	52.8000	5.60000E-002	58.0000	8.90000	5.50000
11	52.6000	9.50000E-002	MISSING	8.60000	6.90000
12	112.000	3.20000E-002	317.000	9.60000	7.70000
13	79.8000	4.10000E-002	MISSING	8.70000	5.90000
14	76.6000	5.50000E-002	MISSING	7.60000	6.30000
15	90.0000	8.00000E-003	56.0000	8.90000	6.30000
16	70.3000	1.40000E-002	MISSING	10.0000	7.30000
17	112.000	6.00000E-003	MISSING	8.50000	6.60000
18	40.0000	.136000	MISSING	8.70000	6.90000
19	45.0000	6.00000E-003	44.0000	8.40000	6.80000
[illegible]	100.000	4.00000E-003	63.0000	8.30000	6.80000
[illegible]	164.000	2.20000E-002	84.0000	9.20000	5.50000
[illegible]	92.0000	2.70000E-002	80.0000	10.4000	7.80000
23	192.000	1.20000E-002	56.0000	7.90000	7.00000
24	178.000	4.00000E-003	38.0000	8.30000	8.00000
25	115.000	3.00000E-002	75.0000	8.70000	7.00000
26	63.0000	.160000	91.0000	8.70000	6.50000
27	74.0000	.129000	112.000	8.50000	6.80000
28	51.7000	5.50000E-002	78.0000	8.20000	7.30000
29	82.0000	3.90000E-002	62.0000	11.5000	9.30000
30	66.0000	1.30000E-002	62.0000	8.80000	7.50000
31	99.0000	3.60000E-002	103.000	8.40000	6.80000

CASE	22 Ca/P2	23 PES03	24 PC3	25 BGP3	26 PTH3
1	1.07000	2950.00	34.0000	8.60000	66.4000
2	1.08000	2730.00	34.0000	2.00000	70.0000
3	1.60000	2220.00	32.5000	9.00000	43.1000
4	1.60000	3560.00	35.1000	9.60000	44.6000
5	1.00000	2300.00	33.0000	8.00000	61.0000
6	1.20000	3500.00	35.0000	3.00000	66.0000
7	1.10000	2220.00	33.0000	4.00000	65.2000
8	.900000	3260.00	36.0000	18.0000	47.7000
9	1.62000	2320.00	33.0000	20.9000	77.6000
10	1.60000	2300.00	31.0000	24.0000	40.7000
11	1.24000	2040.00	31.0000	20.8000	77.0000
12	1.20000	2420.00	32.0000	10.6000	104.000
13	1.40000	2300.00	33.0000	9.37000	71.8000
14	1.20000	2460.00	34.0000	13.8000	51.8000
15	1.40000	2670.00	34.0000	2.00000	76.9000
16	1.35000	2440.00	32.0000	7.30000	67.6000
17	1.28000	2330.00	33.0000	3.00000	64.0000
18	1.26000	2380.00	32.0000	.600000	119.000
19	1.23000	1800.00	33.0000	14.0000	56.0000
20	1.23000	1860.00	31.0000	10.6500	130.000
21	1.60000	1200.00	27.5000	9.31000	74.0000
22	1.30000	1100.00	27.0000	8.18000	57.0000
23	1.10000	2180.00	33.0000	11.3400	59.0000
24	1.03000	2440.00	33.0000	4.31000	162.000
25	1.20000	2200.00	32.0000	3.17000	205.000
26	1.30000	2400.00	33.0000	12.5000	58.0000
27	1.25000	2570.00	34.0000	17.2000	87.0000
28	1.12000	2340.00	34.5000	16.8000	80.0000
29	1.20000	1620.00	30.0000	9.60000	83.0000
30	1.35000	2290.00	31.0000	13.0000	121.000
31	1.22000	758.000	29.5000	3.00000	65.0000

CASE	27 BG/PTH3	28 FA3	29 Ca3	30 P3	31 Ca/P3
1	.126000	MISSING	9.00000	7.00000	1.20000
2	2.80000E-002	MISSING	9.70000	7.30000	1.30000
3	.208000	190.000	9.20000	6.70000	1.30000
4	.215000	MISSING	9.30000	7.00000	1.30000
5	.131000	MISSING	9.00000	5.00000	1.80000
6	4.50000E-002	MISSING	9.10000	6.00000	1.50000
7	6.10000E-002	MISSING	8.90000	7.00000	1.20000
8	.377000	MISSING	8.90000	9.70000	.900000
9	.269000	301.000	8.90000	7.80000	1.10000
10	.589000	85.0000	9.10000	7.00000	1.30000
11	.270000	MISSING	11.2000	6.00000	1.80000
12	.101000	218.000	7.90000	4.40000	1.70000
13	.130000	MISSING	9.30000	4.20000	2.20000
14	.266000	MISSING	7.70000	6.00000	1.20000
15	2.50000E-002	85.0000	9.50000	9.10000	1.04000
16	.107000	MISSING	9.20000	7.60000	1.20000
17	4.60000E-002	MISSING	9.50000	9.10000	1.04000
18	5.00000E-003	MISSING	9.30000	6.00000	1.50000
19	.388000	MISSING	9.20000	7.00000	1.31000
20	8.10000E-002	91.0000	10.7000	6.90000	1.50000
21	.125000	147.000	9.60000	8.90000	1.01000
22	.143000	179.000	8.80000	4.00000	2.20000
23	.200000	150.000	9.20000	9.20000	1.00000
24	2.60000E-002	130.000	9.40000	8.00000	1.10000
25	1.50000E-002	140.000	9.30000	7.00000	1.30000
26	.215000	130.000	8.90000	8.30000	1.10000
27	.179000	130.000	9.00000	9.10000	.980000
28	.210000	107.000	8.70000	6.80000	1.27000
29	.115000	183.000	10.0000	5.70000	1.75000
30	.619000	151.000	8.00000	9.00000	.800000
31	4.60000E-002	154.000	9.10000	3.20000	2.80000

CASE	32 *PESO	33 *TALLA	34 *BGP	35 *PTH	36 *Ca
1	770.000	2.00000	.200000	1.00000	1.50000
2	830.000	3.50000	.200000	.600000	1.80000
3	620.000	1.00000	5.00000	-8.20000	.400000
4	1060.00	1.00000	8.10000	-60.4000	.400000
5	500.000	1.50000	4.60000	-29.0000	.700000
6	1000.00	4.00000	2.30000	-46.0000	.700000
7	1100.00	4.00000	2.50000	-16.8000	1.00000
8	1080.00	3.00000	14.6000	-10.4000	.900000
9	1220.00	4.00000	9.90000	-17.3000	.800000
10	400.000	1.00000	21.0000	-12.0000	.200000
11	500.000	4.00000	15.8000	24.4000	2.60000
12	230.000	1.50000	7.00000	-8.00000	-1.70000
13	250.000	2.00000	6.00000	-8.00000	.600000
14	-40.0000	1.00000	6.50000	-24.2000	.100000
15	510.000	1.00000	1.21000	-13.1000	.600000
16	-50.0000	0.00000	6.25000	-2.70000	-.800000
17	250.000	1.00000	2.30000	-48.0000	1.00000
18	120.000	0.00000	-4.80000	79.0000	.600000
19	-60.0000	1.00000	13.7000	-9.00000	.800000
20	-150.000	0.00000	10.2000	-30.0000	2.40000
21	-90.0000	1.00000	5.50000	-90.0000	.400000
22	-50.0000	.500000	5.60000	-35.0000	-1.60000
23	-70.0000	.500000	9.50000	-133.000	1.30000
24	560.000	1.00000	3.50000	-16.0000	.900000
25	-40.0000	0.00000	-.300000	135.000	.600000
26	-40.0000	1.00000	2.40000	-5.00000	.200000
27	370.000	1.50000	7.60000	13.0000	.500000
28	-160.000	1.00000	13.9000	28.3000	.500000
29	-40.0000	0.00000	6.40000	-18.6000	-1.50000
30	90.0000	0.00000	12.10[illegible]	55.0000	-.800000
31	-42.0000	.500000	-.600000	-34.0000	.700000

CASE	37 *P	38 *FA	39 TALLA3	40 DIA1	41 DIA2
1	0.00000	MISSING	49.0000	1.08000	30.0000
2	0.00000	MISSING	49.5000	1.08000	30.0000
3	1.30000	128.000	49.0000	.660000	30.0000
4	1.50000	MISSING	52.0000	2.00000	30.0000
5	-3.30000	MISSING	48.0000	.370000	30.0000
6	-1.00000	MISSING	56.0000	1.00000	30.0000
7	-1.60000	MISSING	45.0000	4.00000E-002	30.0000
8	1.60000	MISSING	51.0000	2.40000	30.0000
9	2.80000	161.000	44.0000	8.00000E-002	29.0000
10	1.50000	27.0000	42.0000	8.00000E-002	29.0000
11	-.900000	MISSING	45.0000	3.00000	30.0000
12	-3.30000	-99.0000	48.5000	.600000	20.0000
13	-1.70000	MISSING	48.0000	2.00000	13.0000
14	-.300000	MISSING	49.0000	.750000	20.0000
15	2.80000	29.0000	49.0000	8.00000E-002	20.0000
16	.300000	MISSING	47.0000	8.00000E-002	13.0000
17	2.50000	MISSING	46.0000	.250000	20.0000
18	-.900000	MISSING	47.0000	1.00000	8.00000
19	.200000	MISSING	47.0000	4.00000E-002	10.0000
20	.100000	28.0000	46.0000	4.00000E-002	10.0000
21	3.40000	63.0000	40.0000	1.00000	14.0000
22	-3.80000	99.0000	40.5000	1.00000	11.0000
23	2.20000	94.0000	47.5000	1.00000	12.0000
24	0.00000	92.0000	43.0000	1.00000	11.0000
25	0.00000	65.0000	46.0000	1.00000	15.0000
26	1.80000	39.0000	49.0000	1.00000	8.00000
27	2.30000	18.0000	49.0000	1.00000	8.00000
28	-.500000	29.0000	48.0000	4.00000E-002	15.0000
29	-3.60000	121.000	44.0000	1.00000	8.00000
30	1.50000	89.0000	48.0000	4.00000E-002	8.00000
31	-3.60000	51.0000	40.5000	1.00000	14.0000

CASUISTICA Y VALORES

RECIEN NACIDO A TERMINO

CASE	12 EG2	13 PESO2	14 TALLA2	15 Pc2	16 BGP2
1	273.000	3400.00	54.0000	34.0000	5.00000
2	259.000	2700.00	47.0000	32.0000	5.00000
3	275.000	3720.00	58.0000	36.5000	.850000
4	283.000	3600.00	54.0000	37.0000	.500000
5	280.000	4100.00	54.0000	35.5000	900000
6	273.000	3500.00	53.0000	36.0000	.740000
7	259.000	3400.00	52.0000	35.0000	6.14000
8	260.000	2500.00	48.0000	33.0000	.750000
9	295.000	3350.00	53.0000	35.0000	.160000
10	280.000	4110.00	53.0000	39.0000	.770000
11	265.000	2360.00	47.0000	34.0000	.410000
12	265.000	2300.00	46.0000	33.0000	1.19000
13	266.000	3240.00	51.0000	34.0000	5.19000
14	272.000	3300.00	52.0000	35.0000	3.90000
15	279.000	2680.00	51.0000	37.0000	10.0000
16	294.000	4000.00	56.0000	39.0000	2.60000
17	279.000	3870.00	56.0000	37.0000	1.03000
18	280.000	3500.00	52.0000	36.0000	.280000
19	275.000	3580.00	51.0000	36.0000	.240000
20	280.000	2720.00	49.0000	35.0000	3.00000
21	294.000	2750.00	49.0000	33.0000	.270000
22	267.000	3200.00	48.0000	33.0000	16.4100
23	273.000	3350.00	51.0000	34.0000	16.5000
24	270.000	3680.00	51.0000	35.0000	2.49000
25	273.000	3180.00	52.0000	35.0000	8.14000

CASE	17 PTH2	18 BG/PTH2	19 FA2	20 C-2	21 P2
1	58.0000	8.60000E-002	58.0000	9.00000	7.90000
2	56.0000	8.90000E-002	96.0000	8.50000	7.60000
3	117.000	7.00000E-003	71.0000	10.0000	4.80000
4	71.3000	7.00000E-003	41.0000	6.80000	6.50000
5	63.0000	1.40000E-002	88.0000	9.10000	6.20000
6	60.8000	1.20000E-002	84.0000	8.50000	6.60000
7	26.0000	.236000	MISSING	9.00000	6.00000
8	30.0000	.271000	58.0000	8.90000	6.50000
9	142.000	1.00000E-003	54.0000	9.20000	6.00000
10	78.0000	9.80000E-003	124.000	9.70000	6.50000
11	80.0000	5.00000E-003	70.0000	9.30000	7.30000
12	50.0000	2.38000E-002	85.0000	8.30000	6.40000
13	70.0000	7.40000E-002	109.000	8.50000	7.30000
14	41.0000	8.74000E-002	76.0000	9.30000	6.50000
15	54.0000	.185000	67.0000	8.20000	5.90000
16	52.0000	5.00000E-002	MISSING	9.90000	8.50000
17	61.0000	1.60000E-002	141.000	9.40000	7.00000
18	55.0000	5.00000E-003	80.0000	7.30000	8.50000
19	59.0000	4.00000E-003	74.0000	9.00000	8.00000
20	56.0000	5.30000E-002	131.000	9.20000	10.0000
21	55.0000	5.00000E-003	82.0000	8.10000	4.50000
22	108.000	.151000	97.0000	8.30000	6.40000
23	56.0000	.294000	72.0000	9.80000	6.90000
24	54.0000	4.60000E-002	MISSING	8.50000	8.00000
25	158.000	7.20000E-002	58.0000	7.50000	7.50000

	22 Ca/P2	23 PESO3	24 TALLA3	25 PC3	26 BGP3
1	1.10000	3530.00	55.5000	34.5000	16.8000
2	1.15000	2840.00	48.0000	32.0000	14.5000
3	2.08000	3700.00	58.5000	37.0000	9.50000
4	1.04000	3560.00	51.5000	38.0000	3.00000
5	1.46000	4060.00	54.5000	36.0000	7.80000
6	1.20000	3520.00	54.0000	36.5000	7.90000
7	1.50000	3450.00	52.0000	35.0000	3.90000
8	1.30000	2520.00	48.0000	33.5000	8.72000
9	1.50000	3500.00	53.5000	35.0000	13.9000
10	1.49000	4020.00	53.5000	39.0000	2.90000
11	1.20000	2300.00	48.0000	34.5000	14.9000
12	1.20000	2240.00	46.5000	34.0000	17.0000
13	1.16000	3200.00	51.5000	35.0000	14.7000
14	1.40000	3200.00	52.0000	35.5000	5.60000
15	1.30000	2840.00	51.5000	37.5000	7.60000
16	1.16000	3880.00	56.0000	39.0000	3.70000
17	1.34000	3940.00	56.0000	37.0000	1.75000
18	.850000	3400.00	53.00	36.5000	3.20000
19	1.10000	3400.00	51.5000	36.5000	4.61000
20	.900000	2760.00	49.5000	35.0000	18.0000
21	1.80000	3000.00	49.0000	33.0000	1.90000
22	1.20000	3150.00	49.0000	33.0000	19.0600
23	1.40000	3500.00	52.0000	34.0000	8.66000
24	1.06000	3580.00	51.5000	35.5000	2.13000
25	1.00000	3100.00	52.5000	35.5000	11.1000

CASE	27 PTH3	28 BG/PTH3	29 FA3	30 Ca3	31 P3
1	42.4000	.396000	194.000	9.70000	8.50000
2	40.7000	.356000	71.0000	10.4000	7.50000
3	47.9000	.198000	137.000	8.80000	7.50000
4	44.3000	6.70000E-002	86.0000	9.90000	5.90000
5	41.0000	.190000	70.0000	9.30000	6.50000
6	51.3000	.153000	173.000	9.40000	8.80000
7	70.0000	5.50000E-002	MISSING	9.00000	6.00000
8	42.0000	1.70000E-002	107.000	9.40000	6.00000
9	42.0000	.323000	78.0000	9.30000	7.50000
10	60.0000	4.80000E-002	130.000	8.70000	7.50000
11	61.0000	.244000	107.000	9.30000	8.80000
12	65.0000	.261000	130.000	9.40000	8.20000
13	70.0000	.210000	98.0000	9.30000	9.00000
14	81.0000	6.90000E-002	51.0000	9.40000	7.00000
15	65.0000	.116000	120.000	9.50000	10.0000
16	68.0000	5.40000E-002	MISSING	9.60000	6.00000
17	69.0000	2.50000E-002	130.000	9.70000	7.00000
18	74.0000	4.30000E-002	120.000	8.90000	7.00000
19	57.0000	8.00000E-002	78.0000	9.50000	8.70000
20	61.0000	.295000	130.000	9.30000	9.80000
21	152.000	1.25000E-002	74.0000	8.80000	6.90000
22	65.0000	.293000	84.0000	8.30000	8.30000
23	64.0000	.135000	92.0000	9.20000	9.00000
24	77.0000	2.70000E-002	MISSING	8.70000	9.90000
25	166.000	4.80000E-002	163.000	8.80000	8.30000

CASE	32 Ca/PS	33 *PESO	34 *TALL*	35 *BGP*	36 *PTH
1	1.14000	130.000	1.50000	11.8000	-15.6000
2	1.05000	140.000	1.00000	9.50000	-15.3000
3	1.17000	20.000	.500000	8.65000	-71.1000
4	1.60000	-40.0000	.500000	2.50000	-27.0000
5	1.40000	-40.0000	.500000	6.90000	-22.0000
6	1.06000	20.0000	1.00000	7.16000	9.50000
7	1.50000	50.0000	0.00000	-2.24000	44.0000
8	1.50000	20.0000	0.00000	7.97000	12.0000
9	1.20000	-150.000	.500000	13.7000	-100.000
10	1.16000	-80.0000	.500000	2.13000	-18.0000
11	1.05000	-60.0000	1.00000	14.4900	-19.0000
12	1.10000	-60.0000	.500000	15.0100	15.0000
13	1.03000	-60.0000	.500000	9.51000	0.00000
14	1.34000	-100.000	0.00000	1.70000	40.0000
15	.950000	160.000	.500000	-2.40000	11.0000
16	1.60000	-120.000	0.00000	1.10000	16.0000
17	1.38000	120.000	0.00000	.720000	8.00000
18	1.27000	-100.000	1.00000	2.92000	19.0000
19	1.20000	-180.000	.500000	4.32000	-2.00000
20	.940000	40.0000	.500000	15.0000	-5.00000
21	1.27000	250.000	0.00000	1.73000	-103.000
22	1.00000	-50.0000	.500000	2.65000	-43.0000
23	1.01000	150.000	0.00000	-7.84000	8.00000
24	.870000	-100.000	.500000	-.360000	23.0000
25	1.06000	-80.0000	.500000	2.70000	8.00000

CASE	37 *Ca	38 *P	39 *FA	40 DIA1	41 DIA2
1	.700000	.600000	136.000	1.00000	29.0000
2	1.90000	-.100000	-25.0000	.700000	.0000
3	-1.20000	3.70000	66.0000	.500000	30.0000
4	3.10000	-.600000	45.0000	1.00000	12.000
5	.200000	.300000	-18.0000	1.00000	10.0000
6	.900000	2.20000	89.0000	1.00000	10.0000
7	0.00000	0.00000	MISSING	1.00000	8.00000
8	.500000	-.500000	49.0000	2.00000	9.00000
9	.100000	1.50000	24.0000	1.50000	8.00000
10	-1.00000	1.00000	6.00000	1.08000	13.0000
11	0.00000	1.50000	27.0000	.500000	8.00000
12	1.10000	1.80000	45.0000	.500000	8.00000
13	.800000	1.70000	-11.0000	.500000	8.00000
14	.100000	.500000	-25.0000	1.00000	8.00000
15	1.30000	4.10000	-53.0000	4.00000	11.0000
16	-.300000	-2.50000	MISSING	1.00000	8.00000
17	.300000	0.00000	-11.0000	3.00000	12.0000
18	1.60000	-1.30000	20.0000	.250000	8.00000
19	.500000	.700000	4.00000	4.00000E-002	10.0000
20	.6000	-.200000	-1.00000	5.00000	2.0000
21	.700000	2.40000	-8.00000	.500000	8.00000
22	0.00000	1.90000	-13.0000	3.00000	10.0000
23	-.600000	2.10000	10.0000	4.00000	10.0000
24	.200000	1.30000	MISSING	.600000	9.00000
25	1.30000	.800000	105.000	4.00000E-002	9.00000