

OSTEOPOROSIS EN EMBARAZO Y LACTANCIA

MARIELA GLERAN, LUISA PLANTALECH

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen Durante el embarazo y la lactancia en la madre se produce una combinación de adaptaciones metabólicas cuyo resultado final es asegurar el adecuado desarrollo mineral del feto y la protección necesaria al esqueleto materno. La homeostasis del calcio se ajusta para favorecer un balance positivo del mismo, a través de su mayor absorción en el intestino delgado y de las modificaciones vinculadas con las hormonas calcitriónicas que lo regulan. Se observan niveles séricos elevados de 1.25-hidroxivitamina D que llevan al aumento en la absorción intestinal de calcio materno y, posiblemente al de la secreción de calcitonina (CT), asociado a un estado de hipercalcemia de tipo absorbiva. Las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) no se modifican, pero los niveles elevados de péptido relacionado con la PTH (PTHrP), parecen contribuir al estado funcional del hiperparatiroidismo materno, que mantiene el gradiente cálcico materno-fetal necesario. Durante la lactancia aumenta el *turnover* óseo y la reabsorción tubular renal de calcio para proveer la adecuada cantidad de calcio a la leche materna. Pueden observarse niveles elevados de calcio iónico y de fósforo, reflejando el incremento de la resorción ósea y la disminución de la excreción renal de estos minerales. La masa ósea normalmente no disminuye durante el embarazo, pero se observa pérdida ósea con la lactancia sostenida en más de 6 meses. Las alteraciones o exageraciones de estos mecanismos fisiológicos serían la base etiopatogénica de la osteoporosis registrada durante el embarazo o la lactancia. Se han descrito varias formas raras de osteoporosis asociadas tanto al embarazo como a la lactancia.

Abstract *Osteoporosis in pregnancy and lactation.* Normal pregnancy and lactation lead to a combination of adaptive metabolic responses, the end result of which is to assure adequate delivery of mineral to the fetus while affording protection to the maternal skeleton. Elevated circulating levels of 1.25-OHvitamin D lead to increased efficiency of maternal intestinal calcium absorption and possibly lead to hypersecretion of calcitonin. Although serum concentrations of parathyroid hormone do not change during pregnancy, increased levels of a related hormone, PTH-related peptide, seem to contribute to a state of maternal functional hyperparathyroidism and maintain the fetal-maternal calcium gradient necessary to provide calcium to the fetus. Bone turnover increases during lactation and diminishes urinary calcium loss mobilizing mineral for the milk. Elevated levels of ionized calcium and phosphorus possibly correlate with increased bone resorption and decreased urinary excretion of these minerals. Bone mass is not normally lost during pregnancy but may decrease with sustained lactation for as long as six months. If lactation ceases before nine months, however, bone mass usually is restored. However, several rare forms of osteoporosis have been associated with pregnancy and lactation.

Key words: osteoporosis, bone metabolism, mineral metabolism, pregnancy, lactation

La osteoporosis, enfermedad prevalente en los países desarrollados, se ha convertido en un problema de salud pública muy preocupante. La determinación de la población de riesgo es un interés constante de la medicina preventiva. La osteoporosis puede prevenirse ya sea con el aumento del pico de masa ósea o con la disminución del ritmo de su pérdida.

El embarazo y la lactancia constituyen dos situaciones fisiológicas en las cuales los requerimientos de calcio se incrementan. Esto podría tener un impacto negativo significativo en el mantenimiento de la masa ósea, y

por ende, favorecer la osteoporosis materna tanto en el período reproductivo como en etapas más tardías de la vida¹. Se presume que la masa ósea debería disminuir debido al incremento de la demanda de calcio en el embarazo. Otros autores sostienen por el contrario que los altos niveles de estrógenos circulantes o la ganancia de peso ocurrida en el embarazo podrían aumentar el capital óseo.

Este tema es controvertido pues han sido publicadas asociaciones tanto positivas^{2, 3, 4, 5} como negativas^{6, 7, 8} entre la paridad y la masa ósea. Algunas de las asociaciones con mayor pérdida ósea estarían relacionadas con un índice de paridad alto. Otros autores no han demostrado ninguna relación⁹.

Para la mejor interpretación de los fenómenos fisiopatológicos que llevan a la osteoporosis durante el embarazo y la lactancia, revisaremos información perti-

Recibido: 28-II-2000

Aceptado: 24-V-2000

Dirección postal: Dra. Mariela Glerean, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 4958-4564 e-mail: jarbelbios@intramed.net.ar

nente acerca del metabolismo mineral (el calcio, el fósforo y las hormonas calciotrópicas: la vitamina D, calcitonina, hormona paratiroidea (PTH) y el péptido relacionado con la PTH (PTHrP) y del metabolismo óseo (los marcadores bioquímicos y las citoquinas involucradas).

A. Metabolismo mineral en el embarazo y la lactancia (Tabla 1)

Calcio

Durante el embarazo la homeostasis mineral materna debe adaptarse a las demandas del crecimiento fetal para proveer las adecuadas cantidades de calcio y fósforo. Se estima que se depositan entre 25 y 30 g de calcio en el esqueleto fetal durante la segunda mitad del embarazo, principalmente en el último trimestre¹⁰.

Las concentraciones séricas del calcio total caen en forma proporcional a la albúmina, mientras que el calcio corregido y el calcio iónico aumentan significativamente^{1, 10}. Esta disminución del calcio total considerada entre un 5 y 6% del nivel pre-embarazo alcanza un valle en la mitad del tercer trimestre y luego se incrementa ligeramente. La calcemia corregida promedio, estimada por algunos autores es de 9.56 mg/dl y de 9.2 mg/dl en las embarazadas y no embarazadas respectivamente^{1, 10}.

La absorción intestinal de calcio se duplica durante el embarazo, particularmente en el último trimestre. La excreción urinaria de calcio también se incrementa en forma proporcional al filtrado glomerular, existiendo una correlación positiva con el clearance de creatinina, por lo cual el embarazo se ha denominado estado hipercalcémico absorptivo fisiológico. El incremento en la síntesis

de metabolitos activos de la vitamina D, la secreción elevada de prolactina y la hipertrofia intestinal producida parecen contribuir a este estado de hiperabsorción intestinal e hipercalcemia. Gertner, por su parte, evaluó la respuesta de la calcemia a la ingestión de calcio oral en mujeres en su tercer trimestre de embarazo. En este estudio observó un aumento del 40 al 80% de los niveles de calcemia con respecto a las mediciones basales¹¹.

En la lactancia, a diferencia del embarazo, no se advierte un incremento de la absorción intestinal de calcio. El mecanismo puesto en marcha para la protección materna es la disminución de la excreción urinaria de calcio que se evidencia hasta el sexto mes post-lactancia¹⁰.

Son necesarios aproximadamente 250 mg diarios de calcio para la producción de leche materna y se ha informado que normalmente se pierden 30 g de calcio en 3 a 4 meses de lactancia, mientras que en condiciones extremas, pueden ocurrir pérdidas de hasta 190 g/día. Teniendo en cuenta que el esqueleto de una mujer adulta contiene 1 000 g de calcio total, el déficit acumulativo de calcio en el embarazo y durante la lactancia puede ser aproximadamente de un 6% del corporal total. Esto es particularmente alarmante considerando que el insumo de calcio materno recomendado es equivalente a los 1.2 g/día¹⁰.

Fósforo

Durante el embarazo, los niveles séricos de fósforo son normales o levemente disminuidos, así como también la reabsorción tubular renal^{12, 13}. Estos niveles son mayores durante la lactancia, aunque rara vez exceden lo normal. La reabsorción renal de fosfato puede estar aumentada, aunque pocas mediciones han sido realizadas¹².

TABLA 1.— Síntesis de las modificaciones de variables durante el embarazo y la lactancia

	Embarazo	Lactancia
	Ca total bajo	
Calcio	Ca iónico normal-alto	Ca iónico normal o alto
Absorción intestinal	alta	sin cambios
Excreción urinaria	alta	baja
Fósforo	normal o baja	normal o alta
1.25 (OH) D	alta	levemente alta o normal
25(OH) D	sin cambios	sin cambios
CT	alta	alta
PTH	sin cambios o variable	alta
PTHrP	alta	alta

CT: calcitonina; PTH: hormona paratiroidea; PTHrP: péptido relacionado con la PTH

Vitamina D en el embarazo

La concentración de 25-hidroxivitamina D (25-OHvitD) en suero materno es mayor que en el suero del cordón existiendo una correlación positiva entre estos niveles, lo que evidencia el pasaje placentario de esta vitamina. La 25-OHvitD atraviesa rápida y fácilmente la placenta. Los niveles de 25-OHvitD no se modifican en el embarazo si se mantiene la exposición solar y una dieta adecuada. La transferencia de 25-OHvitD materna supe al feto de los requerimientos de vitamina D¹¹.

Las concentraciones séricas de la proteína transportadora, conocida como globulina específica de la vit D o DBP son 2.5 veces mayores durante el embarazo. El hígado fetal sintetiza DBP; las concentraciones circulantes del cordón son menores en relación a la DBP materna. Dado que existe un pasaje transplacentario de 25-OH vitD, las concentraciones bajas de la misma en el cordón, reflejan la inmadurez del hígado fetal para sintetizar DBP o la extrema hipovitaminosis D materna.

La formación de 1.25-OHvitD o calcitriol ocurre de manera selectiva en los riñones. Durante el embarazo se ponen en funcionamiento sitios adicionales de síntesis como la placenta y la decidua. La producción de 1.25-OHvitD se halla aumentada, con el consiguiente aumento de los niveles circulantes, debido a mayor cantidad de sustrato^{10, 14}. Wilson y col. demostraron que los niveles de 1.25-OHvitD, tanto en su forma libre como total, aumentan durante el embarazo. También comprobaron niveles elevados de la proteína transportadora; los niveles circulantes de calcitriol disminuyen notablemente en las primeras dos semanas de la lactancia¹⁵.

Un regulador de la formación de 1.25-OHvitD sería la hormona paratiroidea que actúa sobre los riñones y posiblemente sobre la placenta y la decidua humana induciendo la producción de la enzima 1 alfa hidroxilasa. Además se encuentran involucrados otros factores, entre ellos los estrógenos, la prolactina, la hormona de crecimiento y la calcitonina^{16, 17}. El calcitriol es transferido de la circulación materna al feto, aunque también se produce en el riñón fetal. Las concentraciones de 1.25-OHvitD producidas por el feto están inhibidas, se presume que es debido al alto gradiente de calcio materno-fetal. Al finalizar el embarazo, las concentraciones de calcio en el recién nacido caen, la PTH se incrementa y por consiguiente la producción de calcitriol se estimula. La lactancia mantenida en el tiempo aumenta la producción de calcitriol materna pero no alcanza los niveles circulantes observados en el embarazo.

Calcitonina

Existen evidencias sobre el posible aumento de la secreción de calcitonina (CT) durante el embarazo tanto en sangre materna como en la unidad feto-placentaria¹⁸.

Estos incrementos intentarían compensar los efectos metabólicos producidos por la 1.25-OHvitD, con acciones opuestas ya conocidas, sugiriendo una función integradora o interrelacionada¹⁹. Otros investigadores le adjudicaron un efecto protector a la CT sobre el esqueleto materno. En el estudio de Stevenson y col. se evaluaron 3 grupos de mujeres sanas; premenopáusicas, embarazadas y en etapa de lactancia. Se midieron niveles circulantes de CT en distintos momentos del día, observándose claramente niveles plasmáticos más elevados en las embarazadas, y en menor rango durante la lactancia, en relación a las mujeres no embarazadas.

Los mecanismos fisiológicos responsables de este incremento no son claros, se había postulado que los estrógenos tendrían un papel al respecto pero aún no se ha demostrado^{20, 21}.

La base para sostener el concepto de que la CT protegería al esqueleto materno surge de la observación de una disminución de la densidad mineral ósea en ratas gestantes tiroidectomizadas²². Merece destacarse que el rol de la CT en la homeostasis cálcica y en el metabolismo esquelético no ha sido bien establecido en humanos y existen muchos interrogantes sobre la significancia real de esta hormona.

Hormona paratiroidea

Los estudios sobre la hormona paratiroidea (PTH) en el embarazo son contradictorios. En efecto, existen evidencias dispares sobre los niveles de PTH encontrándose valores plasmáticos elevados, normales y reducidos^{11, 19, 21, 23, 24}. Estas discrepancias se deben tanto a la metodología empleada para el diseño de los trabajos como a la técnica usada para su dosaje.

Los trabajos realizados con métodos inmunoradiométricos informan que la PTH intacta se halla en el rango normal durante todo el embarazo²³. La evidencia de los valores normales de PTH intacta y de cierta acción fisiológica de PTH durante el embarazo y la lactancia sugirió la existencia de sustancias PTH similares. Descubierta el péptido relacionado con la PTH o PTHrP, se consideró como la hormona calciotrópica fundamental en el embarazo, el parto y la lactancia. Durante esta última, se ha comprobado que los niveles de PTH aumentan y luego retornan a lo normal, teniendo relación con el tiempo de la misma²⁵.

Péptido relacionado a parathormona (PTHrP)

La PTHrP es un mediador conocido en el síndrome de hipercalcemia maligna humoral de ciertos cánceres. Asimismo es un regulador local autócrino y parácrino en ciertos tejidos normales.

Está ampliamente presente en los tejidos fetales, y en el cartílago, el corazón, el túbulo renal distal, el folículo

piloso y los epitelios de tejidos adultos²⁶. Posee una secuencia homóloga de la PTH en sus primeros 13 aminoácidos del extremo aminoterminal, lo cual explica la unión equipotencial a los receptores de PTH. La unión de PTHrP a receptores PTH/PTHrP en hueso y riñón lleva a acciones fisiológicas idénticas a los efectos de la PTH²⁷. Es una hormona más primitiva que la PTH y su gen ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 12. El gen se expresa en numerosos tejidos tanto en adultos como en el feto. Su función biológica aún no es clara.

Bertelloni y col. publicaron niveles séricos de PTHrP elevados en embarazadas comparados con las no gestantes (21.9 ± 7.9 pg/ml vs 10.3 ± 7.8 pg/ml). En las mujeres controles, el 33% tienen niveles indetectables de PTHrP por radioinmunoensayo (RIA)²⁸.

Algunos autores creen que la fuente de PTHrP en el embarazo es la placenta y otros postulan a las glándulas mamarias como sitio de producción²⁹.

Entre las funciones atribuidas a las PTHrP pueden mencionarse las siguientes: a) Transporte placentario de calcio: La región media del péptido de PTHrP es la involucrada preferentemente en el transporte placentario de calcio. El flujo sanguíneo feto-placentario se mantiene mediante un gradiente cálcico de 1.4 a 1.0 durante la gestación. Esta amplia oferta de calcio suprime la producción de PTH fetal hasta después del nacimiento. b) Iniciación del parto: En la unidad útero-placentaria humana la fuente más abundante de PTHrP parece ser el amnios, porción que yace sobre la placenta³⁰. La expresión del ARNm de PTHrP cae bruscamente después de la ruptura de las membranas fetales, sugiriendo que los niveles adecuados de esta hormona podrían tener una acción protectora contra el posible parto prematuro. Ciertos fragmentos de PTHrP son relajantes del músculo liso y parecerían modular la dilatación intrauterina. Aparentemente actuarían por el incremento del flujo sanguíneo a nivel local y gradualmente inducirían una relajación muscular como adaptación al incremento del volumen¹⁰. c) Embriogénesis, crecimiento y diferenciación fetal: una amplia expresión de PTHrP se verifica durante la embriogénesis. d) Lactancia: ésta es gatillada por la caída de las concentraciones de estrógenos y de progesterona y la liberación de prolactina. Poco se sabe sobre el rol de la PTHrP en la lactancia humana, pero existen estudios realizados en animales que determinan la existencia de un efecto estimulador de PTHrP, dosis dependiente sobre el flujo sanguíneo mamario de las ovejas³¹. La succión del pezón induce a un incremento bifásico del ARNm de PTHrP. Este péptido es sintetizado por las células epiteliales alveolares de la mama y puede ser responsable de la movilización del calcio del esqueleto materno, así como también de la conservación renal de calcio por su efecto en el túbulo distal. Todas estas acciones favorecerían una alta concentración de calcio en la leche.

El PTHrP se encuentra presente en el tejido mamario durante la lactancia bajo el control de la prolactina y es secretado en concentraciones muy elevadas. Los niveles elevados de PTHrP se correlacionan con iguales niveles de PRL. La leche humana contiene 10000 veces más PTHrP que el suero de individuos normales y 1000 veces más que el suero de pacientes con hipercalcemia humoral maligna.

Kovacs C. y col.³² compararon la hiperprolactinemia producida por la lactancia y por los adenomas prolactínicos y concluyeron que los niveles de PTHrP estaban aumentados en la hiperprolactinemia ocasionada en ambas situaciones; en las lactantes el aumento de PTHrP fue asociado a mayores niveles séricos de calcio y de fósforo y a menores niveles de PTH sérica.

Otros autores como Dobnig y col.⁶¹ evidenciaron elevación de PTHrP durante el período post-gestacional, en niveles significativamente superiores en comparación con los controles. La PTHrP disminuye en el 6to mes de lactancia. El péptido ejerce un efecto transitorio, débil sobre el metabolismo del calcio, sin registrarse efectos secundarios sobre la densidad mineral ósea.

Lippuner K y Jaeger P.³³ concluyeron que la lactancia está acompañada por la hiperprolactinemia y asociada a la liberación de PTHrP a la circulación materna, con el incremento de los niveles de calcio plasmático total probablemente por un incremento en el *turnover* óseo sugerido por la elevación observada de la fosfatasa alcalina. Por otra parte, la secreción de PTH cae con un aumento subsecuente del TmP/GFR y del fósforo plasmático y correlaciona en forma negativa con los niveles de PTHrP.

B. Metabolismo óseo en el embarazo y la lactancia

Citoquinas

Las células óseas clásicas (osteoclastos y osteoblastos), las del sistema inmune (monocitos, macrófagos, linfocitos), los fibroblastos y células del estroma producen citoquinas o factores que interactúan entre sí, en forma autócrina y/o parácrina y que junto con las hormonas calciotrópicas, regulan y modulan el proceso de remodelamiento óseo. La función de las citoquinas en el embarazo y en el parto aún no ha sido bien establecida. El factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 1 (IL-1) y la interleuquina 6 (IL-6) han sido detectadas en el líquido amniótico humano. En el parto a término normal se halló un aumento moderado de las IL-1 y IL-6 en el líquido amniótico. Su presencia sería un marcador de maduración, debido a que está ausente en el celoma extraembrionario o en el líquido amniótico en el primer trimestre, aumentando su concentración a medida que avanza la edad gestacional. La IL-6 en el suero materno

también se incrementa a medida que avanza el embarazo, alcanzando su mayor nivel a partir de la iniciación del parto³⁴. Estas interleuquinas activan el remodelamiento óseo tanto *in vivo* como *in vitro* y podrían estar involucradas en la homeostasis del calcio durante el embarazo. Las evidencias preliminares sugieren que la progesterona induce la producción de la IL-1 durante el embarazo, que ejerce un efecto trófico sobre el remodelado óseo¹⁴.

Marcadores bioquímicos

Los estudios realizados sobre el *turnover* óseo durante el embarazo y la lactancia sugieren una actividad biológica sustancial del hueso, aunque los datos al respecto son variables y dependen fundamentalmente de la metodología empleada en las mediciones bioquímicas de los marcadores utilizados.

La fosfatasa alcalina total (Fal T) aumenta gradualmente en el primer y segundo trimestre, con una máxima elevación en el tercer trimestre del embarazo. Rodin y col. informaron que tanto la fracción ósea específica y la placentaria siguen el mismo patrón observado con la fosfatasa alcalina total^{35, 36}. En etapas tempranas del embarazo las concentraciones de osteocalcina son comparables a las no embarazadas; en el segundo trimestre se encuentran disminuidas y luego aumentan y permanecen elevadas durante la etapa de lactancia^{24, 25, 35}. Diversos autores observaron que el péptido procolágeno tipo I (PICP) se eleva durante el primer trimestre.

La fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) y la deoxipiridinolina (DeoxyPyr), marcadores de resorción, se han encontrado elevados especialmente en el tercer trimestre.

La elevación de la Fal total, osteocalcina, PICP, marcadores de formación en forma conjunta con la TRAP, la DeoxyPyr reflejan el alto *turnover* óseo del tercer trimestre, que contribuiría al aporte de calcio necesario para la maduración esquelética del feto.

Durante la lactancia la TRAP, la Fal O y la DeoxyPyr se hallan elevadas³⁷. Sowers y col. han demostrado que tanto la OC como la Fal O específica alcanzan su máximo entre los 4 y 6 meses de la lactancia, para luego descender a niveles basales normales a los 18 meses post-parto. Esto se asocia a la recuperación de las menstruaciones^{1, 38}. Zinaman y col. han evaluado a mujeres con amenorrea en la etapa de amamantamiento y medido la excreción urinaria de hidroxiprolina que se hallaba aumentada y observaron que disminuía a medida que se recuperaba el estado estrogénico³⁹.

Esto fue coincidente con el estudio de Sowers, en el cual se evaluaron los niveles urinarios de N-telopéptido de 100 mujeres. Este marcador de resorción ósea aumentaba en los primeros 6 meses y luego a los 18 meses cuando ya se habían restablecido las menstruaciones, disminuían a niveles basales⁴⁰.

C. Masa ósea en el embarazo

La osteoporosis asociada al embarazo fue reconocida hace más de 40 años⁴¹. La base fisiopatológica de estos estados osteopénicos relacionados a la gesta no han sido aún claramente definidos.

El análisis de la masa ósea en el embarazo presenta confusiones, ya que han sido publicadas pérdidas a nivel de hueso axial y apendicular⁵, mientras que otros autores no observaron cambios significativos^{24, 6, 8, 9}.

Los estudios prospectivos enunciados en la Tabla 2 objetivan estas diferencias. En ellos se evaluó la masa ósea antes, durante el embarazo y en el post-parto. Varios autores^{24, 6, 8, 9} no encontraron modificaciones en la masa ósea, Lamke refirió pérdida ósea a nivel trabecular exclusivamente⁴⁴, mientras que Drinkwater informa sobre la ganancia a nivel de la tibia y pérdida en el radio y en el cuello femoral⁵.

En estos trabajos no se han tomado en cuenta importantes variables potencialmente confundidoras como

TABLA 2.— Informes sobre cambios en la masa ósea durante el embarazo

Autor	Hallazgo (sitio)	Técnica	Casos/controles	Tpo. de medición
Christiansen	Ninguno (radio)	SPA	13 casos/0 controles	4-5, 5-6, 7-8, 9-10 meses
Lamke 1977	Ninguno	X-espectro-	14 casos/9 controles	1er y 2do trim. y postparto
	descenso (lumbar)	fotometría		
Sowers 1991	Ninguno (fémur)	DPA	32 casos/32 controles	pre y postparto
	aumento (fémur prox.)			
Drinkwater	Aumento (tibia)	SPA, DPA	6 casos/25 controles	pre y postparto
Chestnut 1991	Descenso (fémur, lumbar y radio)			
Kent 1993	Ninguno	SPA	37 casos/0 controles	14 y 36 semanas
Cross 1995	Ninguno	SPA	10 casos/0 controles	pre, 1er, 2do y 3er trim.

las variaciones del peso durante el embarazo y en el post-parto, la frecuencia de los embarazos, la historia de abortos o mortinatos, los embarazos subsecuentes y el tiempo de lactancia.

Estas diferencias se pueden también atribuir a limitaciones técnicas y de la metodología empleada en los diferentes trabajos. La densidad mineral ósea determinada con el densitómetro por ultrasonido (US) (que ha demostrado una buena correlación con el densitómetro por rayos X (DEXA/SPA)), es una técnica de medición de gran utilidad en las embarazadas, ya que está libre de radiación y es de práctica realización. Se han publicado estudios con US en mujeres embarazadas, en las que se observó una disminución de la masa ósea en relación directa con el aumento del *turnover* óseo⁴⁵. Dicha disminución parece alcanzar una mayor significancia estadística en el tercer trimestre, cuando existe una mayor transferencia del calcio materno hacia el feto⁴⁶.

Otro dato a tener en cuenta es el momento del embarazo en relación a la evolución esquelética materna. El embarazo en la adolescencia puede afectar la densidad mineral ósea debido a que estas mujeres probablemente no han completado su fase de adquisición ósea⁴³. No se han referido estudios sobre la masa ósea de futuras madres adolescentes aún en crecimiento comparadas con las que ya lo completaron. Existen evidencias que las adolescentes embarazadas que requirieron madurar y mineralizar simultáneamente el esqueleto ma-

terno y el fetal, registraron una baja densidad mineral ósea y un mayor riesgo para la osteoporosis perimenopáusicas.

D. Masa ósea durante la lactancia

Como es sabido, el amamantamiento se acompaña de amenorrea hiperprolactinéica hipoestrogénica por inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y se requiere de altas concentraciones de calcio en la leche materna. Ambas situaciones incrementan la remodelación ósea por diferentes mecanismos. Se postula que tanto el PTHrP como las interleuquinas 1 y 6 estarían involucradas en el alto *turnover* óseo mencionado, lo cual ejercería un efecto negativo en el metabolismo óseo.

Las variaciones del *turnover* óseo durante el amamantamiento no se conocen con claridad, existiendo muchas contradicciones al respecto. El amamantamiento durante el primer trimestre es una práctica común y no ha sido asociado a una pérdida significativa de la masa ósea. Se ha publicado una disminución de un 2% a nivel del cuello femoral, con una completa recuperación a los 6 meses del parto. Períodos mayores de lactancia se han asociado con una disminución del contenido mineral óseo a nivel lumbar o radial. En otros trabajos no se observaron estos resultados. Asimismo, estudios longitudinales con más de 6 meses de lactancia, muestran

TABLA 3.— Medición de la densidad mineral ósea durante la lactancia. Estudios longitudinales

Autor	Técnica	Tpo de medición	Casos/controles	Hallazgos
Atkinson 1970 ⁴⁸	SPA	8 veces en 7 meses	10 casos	↓ 2.2%
Lamke 1977 ⁴⁴	X-ray esp-fotometría	3 veces en 6 meses	18 casos/9 controles	↓ a corto plazo y ↑ a largo plazo
Chan 1987 ⁴⁹	SPA	2 sem, 16 semanas	21 casos/15 controles adolescentes	↓ 10% BMC
Hayslip 1989 ⁵⁰	SPA, DPA	2do día post-parto 6 meses	12 casos/7 controles	↓ 6.5% lumbar
Kent 1990 ¹⁷	SPA	6 m post-parto y post-lactancia	40 casos/40 controles	↓ 7% recuperó
Drinkwater 1991 ³⁷	SPA, DPA	6 semanas y 6 meses después	6 casos/25 controles	↓ 3%-CF
Sowers 1993 ²⁹	DEXA	2 semanas, 2, 4, 6, 12 y 18 meses	64 casos comp/24 parc y 20 controles	↓ 5%-CF y lumbar recuperó
Cross 1995 ¹⁶	SPA	3 meses post-parto 3 meses post-lactancia	10 casos/no controles	sin cambios
Affinito 1996 ⁵¹	DPA	3 días y 3, 6, 12 post-parto	18 casos/18 controles	↓ 7.5% lumbar y radio UD, recuperó 12 M

SPA: Single-photon absorptiometry (medida de absorción de fotón único)

DPA: Dual-photon absorptiometry (medida de absorción de fotones dobles)

DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry (medida de absorción de energía dual)

BMC: Bone mineral content (contenido mineral óseo)

una pérdida significativa a nivel del raquis lumbar (5.1%), del cuello femoral (4.8%) y del radio ultradistal (7.0%). A los 12 meses post-parto no se ha retornado a los niveles basales en forma completa¹⁰.

Los estudios de corte transversal que evalúan la historia de la lactancia y la densidad mineral ósea a nivel radial en la población postmenopáusica, como por ejemplo los de Fox y Kritz-Silverstein y col, no muestran asociación alguna entre la lactancia y la densidad mineral⁴.

Después de la lactancia el *turnover* se normaliza, pero los niveles de PTH y los ritmos de formación ósea persisten altos por más de 6 meses.

Las diferencias existentes en la literatura sobre masa ósea durante la lactancia pueden obedecer a diferentes factores entre los cuales se mencionan: 1) los tiempos de observación de los diferentes trabajos fueron distintos; 2) las mediciones se efectuaron en diferentes regiones del esqueleto; 3) el tamaño de las muestras es en general muy pequeño y se observa mucha variabilidad entre las mujeres analizadas y 4) los métodos para la valoración de la densidad mineral ósea no son siempre comparables y no existen buenos parámetros de correlación¹⁰.

Por su parte, los estudios realizados sobre la densidad mineral en mujeres premenopáusicas y/o perimenopáusicas evidencian una relación negativa entre el mayor tiempo de la lactancia y la menor densidad mineral. En cuanto mayor es el número de hijos que se amamantaron, menor es la densidad mineral, como lo objetivan los trabajos realizados a nivel del radio, del cuello femoral y del raquis lumbar⁴⁷.

Los estudios prospectivos o longitudinales confirman: 1-la pérdida inicial rápida de la masa ósea y la subsecuente recuperación con la reaparición de la menstruación y 2-la disminución mineral ósea con la lactancia más prolongada. (Tabla 3).

E. Osteoporosis en el embarazo y la lactancia

Se han descrito cuatro tipos de osteoporosis asociadas a embarazo y lactancia:

- Osteoporosis idiopática del embarazo
- Osteoporosis transitoria de cadera en el embarazo
- Osteoporosis lumbar post-embarazo o asociada a lactancia
- Osteoporosis inducida por drogas

Resulta difícil de establecer si estas condiciones son verdaderamente independientes o si se relacionan específicamente con el embarazo. Se ha sugerido que en el embarazo las osteoporosis idiopática y la transitoria de cadera son la misma entidad; la última ocasionalmente ocurre alejada del embarazo. La pérdida de masa ósea en estas cuatro condiciones es transitoria y reversible, con una eventual recuperación completa de la densidad mineral.

La osteoporosis post-embarazo aparece en el puerperio; sin embargo su preexistencia es difícil de evaluar porque las pacientes pueden desarrollar dolor, no pudiéndose evidenciar cambios óseos ni con rayos X ni densitometría ósea por su contraindicación en el embarazo. Las pacientes a menudo son lactantes, lo cual lleva a confusión con la osteoporosis asociada a la lactancia.

En raras ocasiones se toman en cuenta datos de importancia como el estado de la masa ósea en el pre-embarazo, la suficiente cantidad de vitamina D, el insumo adecuado de calcio y determinantes genéticos de las pacientes.

La osteoporosis transitoria idiopática en el embarazo es una condición rara que afecta a las mujeres habitualmente en el 2do o 3er trimestre del embarazo. Usualmente no involucra a la columna lumbar, sí han sido referidas fracturas de muñeca o de costillas en algunos casos o exclusivamente en una de las caderas. Las pacientes se quejan de dolor inguinal y/o periarticular y pueden presentar una limitación del movimiento. Las fracturas de cadera son frecuentes en el período de máximo riesgo cercano al término del embarazo⁵².

Las imágenes obtenidas por Resonancia Magnética (RMI) muestran un incremento del líquido articular en la cadera afectada con alteraciones difusas de la señal en la zona medular de la cabeza femoral, con señal de menor intensidad o disminuida en etapa inicial del estudio (T1) y por señal aumentada o de mayor intensidad en fase avanzada (T2). Se puede apreciar la regresión de las alteraciones observadas previamente, con la mejoría clínica y con los estudios por imágenes.

La isquemia puede jugar un rol importante en el desarrollo de la osteoporosis de cadera. Los posibles factores etiológicos propuestos son: la tromboflebitis superficial, la alteración del flujo venoso, el edema de la médula ósea y la fibrinólisis anormal. También pueden interferir alteraciones neurológicas y la hipertrigliceridemia. Las biopsias óseas son raramente realizadas en estas condiciones por la transitoriedad del proceso.

El manejo tradicional de esta osteoporosis incluye reposo, con movilidad limitada o ejercicio controlado y analgesia según necesidad. La recuperación espontánea ocurre entre los dos y los nueve meses post-parto, aunque con una mejoría sintomática post-parto.

La osteoporosis lumbar post-embarazo, en su presentación más característica, se verifica rápidamente en el post-parto inmediato del primer embarazo, afectando primariamente al esqueleto axial. Se observa que solamente 17 de las 37 pacientes publicadas han comenzado en el post-parto, mientras que otras han presentado fracturas durante el embarazo¹⁰.

Aunque a menudo es autolimitada, se han registrado defectos más persistentes por más de 7 años. Ello se asocia a bajas concentraciones de calcitriol^{53, 54}. Usualmente estas pacientes presentan dolor lumbar, pérdida

de altura vertebral y fracturas por compresión. Las fracturas no tienden a recurrir en los embarazos subsecuentes. No hay evidencia de hiperparatiroidismo u osteomalacia en pacientes con osteoporosis post-parto, en tanto que el *turnover* óseo puede hallarse normal, con un aumento de la resorción o con una disminución de la formación, como se evidencia en los estudios de histomorfometría⁵⁵. Las intervenciones terapéuticas realizadas incluyen la interrupción de la lactancia y la terapia antirresortiva, además de medidas generales para el tratamiento de la osteoporosis⁵⁵.

Se han publicado casos de osteoporosis en mujeres embarazadas tratadas con drogas de uso anticoagulante como la heparina y se cita una incidencia aproximada del 17% de osteopenia⁵⁶, se evidencia un claro efecto dosis-dependiente. Existen publicaciones en las que no se hallan diferencias en la DMO lumbar entre pacientes tratadas y no tratadas con heparina, pero en ambos grupos se encuentra osteopenia lumbar y se refiere a que la lactancia demora la recuperación a los niveles basales hasta finalizar la misma⁵⁷. En los pacientes que recibieron warfarina sódica o anticoagulación oral no se observaron cambios⁶⁰. Los mecanismos posibles que llevarían a la menor mineralización y a la hipercalcemia incluyen el aumento de la actividad osteoclástica, la disminución de la síntesis de colágeno o el incremento de la actividad de la colagenasa. No hay evidencia de un hiperparatiroidismo secundario por la existencia de un cofactor de PTH similar-heparina o PTH-rP implicado.

Los estudios histomorfométricos han mostrado una pérdida de la estructura en el hueso trabecular, un incremento del número de osteoclastos y una disminución de los osteoblastos, con una recuperación de la masa ósea post-parto luego de suspendida la heparina⁵⁸.

Por otra parte en un estudio alemán se mostró un efecto protector del calcio con hidroxapatita sobre la masa ósea, administrado a las embarazadas que recibían heparina a largo plazo⁵⁹.

El manejo de estos pacientes incluye dar la menor dosis posible de heparina y monitorear el KPTT (tiempo parcial de tromboplastina activada) y aunque aún no se ha probado, algunos autores recomiendan administrar un suplemento de calcio o calcitonina o calcitriol.

Bibliografía

- Sowers M. Pregnancy and Lactation as Risks Factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1052-60.
- Nilsson B. Parity and osteoporosis. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129: 27-8.
- Aloia J, Cohn S, Vaswani A, et al. Risks factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1985; 78: 95-100.
- Fox K, Magaziner J, Sherwin R, et al. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 901-8.
- Drinkwater B and Chesnut C. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women. *Bone Miner* 1991; 14: 153-60.
- Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, et al. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 841-5.
- Christiansen C, Rodbro P, Heinild B, et al. Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol* 1976; 55: 141-3.
- Kent G, Price R, Gutteridge D, et al. Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteop Int* 1993; 1: 44-7.
- Kritz-Silvestein D, Barret-Connor E, Hollenbach K. Pregnancy and lactation as determinant of bone mineral density in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1052-9.
- Kohlmeier L, Marcus R. Calcium disorders of pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics NA* 1995; 1: 15-39.
- Gertner J, Coustan D, Kliger A, et al. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986; 81: 451-6.
- Kovacs C, Kronenberg H. Maternal-Fetal Calcium and bone metabolism During Pregnancy, Puerperium and Lactation. *Endocrine Rev* 1997; 18: 832-72.
- Pitkin R. Calcium metabolism in pregnancy and the neonatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 99-109.
- Yen SSC. Adaptaciones endócrinas y metabólicas durante el embarazo. *Endocrinología de la reproducción*. 3ª Ed, USA 1993; 994-9.
- Wilson SG. Serum free 1.25OHvitD during a longitudinal study of pregnancy and lactation. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 613-6.
- Kumar R. The metabolism of VitD. *Endocr Rev* 1980; 1: 258.
- Reddy GS. Regulation of Vitamin D metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 363.
- Woloszczuk W. Calcitonin in pregnant women and in cord blood. *Gynecol Obstet* 1981; 12: 272.
- Whitehead M, Lane G, Young O, et al. Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. *Br Med J* 1981; 283: 10-2.
- Parthemore JG. Calcitonin secretion in normal human subjects. *J Clin Endocr Metab* 1978; 47: 184-8.
- Stevenson J. A physiological role for calcitonin: protection of maternal skeleton. *Lancet* 1979; 2: 769-70.
- Taylor TG. Role of calcitonin in protecting the skeleton during pregnancy and lactation. *J Endocrinol* 1975; 66: 297.
- Davis O, Hawkins D, Rubin L, et al. Serum PTH in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 850-2.
- Cross N, Hillman L, Allen S, Krause G, Vieira N. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: A longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 514-23.
- Kent G, Price R, Gutteridge D, et al. Human lactation bone loss, increased bone turnover and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J Bone Mineral Res* 1990; 5: 361-9.
- Moseley JM. PTHrP. *Crit Rev Clin Lab* 1995; 32: 299-340.
- Budayr A, Nissenson R, Klein R, et al. Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy-associated hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1989; 111: 807.
- Bertelloni S, Baroncelli G, Pelletti A, et al. PTHrP in healthy pregnant women. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 195-7.
- Khosla S, van Heerden J, Gharib H, et al. PTHrP and hypercalcemia secondary to massive mammary

- hyperplasia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1157.
30. Germain A, Attaroglu H, Mac Donald P, et al. PTHrP mRNA in avascular human amnion. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1173-5.
 31. Davicco M, Rouffet J, Durand D, et al. PTHrP may increase mammary blood flow. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1519-24.
 32. Kovacs C, Chik C. Hyperprolactinemia caused by lactation and Pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, PTH and PTHrP levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3036-42.
 33. Lippuner K, Zehnder H, Casez JP, Takinen R, Jaeger P. PTHrP released into the mother's bloodstream during lactation: Evidence for beneficial effects on maternal calcium-phosphate metabolism. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1394-9.
 34. Sissel Linda O, Neville CW, Solveig T, Rigmor A. Cytokines in normal human pregnancy. *Am Obstet Gynecol* 1993; 169: 397-404.
 35. Seki K, Makimura N, Mitsui C, et al. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy. A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1248-52.
 36. Rodin A. Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1123-7.
 37. Cross NA, Hillman L, Allen S, Krause G. Changes in bone mineral density and markers of bone remodeling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. *J Bone Miner Res* 1995; 9: 1312-20.
 38. Sowers M. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993; 269: 3130-5.
 39. Zinaman MJ. Calcium metabolism in postpartum lactation: The effect of estrogen status. *Fertil Steril* 1990; 54: 465-9.
 40. Sowers MF, Eyre D, Hollis B, Randolph J, Shapiro B, Crutchfield M. Biochemical markers of bone turnovers in lactating and non-lactating postpartum women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2210-6.
 41. Nordin B, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis. *Lancet* 1995; 1: 431.
 42. Hamed H, Purdie D, Steel S, et al. The relationship between bone mineral density and early pregnancy loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 946.
 43. Sowers M, Clark M, Hollis B, et al. Radial bone density in pre- and perimenopausal women: A prospective study of rates and risks factors for loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 647-57.
 44. Lamke B, Brundin J, Moberg P. Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 217-9.
 45. Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato K. Changes in bone mass as determined by Ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 752-6.
 46. Paparella P. Maternal ultrasound bone density in normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995; 22: 268-78.
 47. Koetting C, Wardlaw G. Wrist, spine and hip bone density in women with variable histories of lactation. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1479-81.
 48. Atkinson P, West R. Loss of skeletal calcium in lactating women. *J Obstet Gynecol* 1970; 77: 555-60.
 49. Chan GM. Effects of increased dietary calcium intake upon the calcium and bone mineral status of lactating adolescent and adult women. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 319-23.
 50. Hayslip CC. The effect of lactation on bone mineral in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 588-92.
 51. Affinito P, Tommaselli G, Di Carlo C, Guida, F, Napi C. Changes in bone mineral density and Calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2314-8.
 52. Shifrin L, Reis N, Zinman H, et al. Idiopathic transient osteoporosis of the hip. *J Bone Joint Surg* 1987; 69: 769-74.
 53. Smith R, Stevenson J, Winearls C, et al. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985; 25: 1178-80.
 54. Reid R. Post-pregnancy osteoporosis. *Clinical Endocrinology* 1992; 37: 298-03.
 55. Yamamoto N, Takahashi H, Tanizawa T, et al. Bone mineral density and Bone Histomorphometric assessments of postpregnancy osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 20-5.
 56. Dahlman T, Sjoberg H, Hellgren M, et al. Osteopenia in pregnancy during long term heparin treatment. *Br Obstet Gynaecol* 1990; 97: 221-8.
 57. Shefras J. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 65: 171-4.
 58. Zimran A, Shilo S, Fisher D, et al. Histomorphometric evaluation of reversible heparin-induced osteoporosis in pregnancy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 386-8.
 59. Ringe J, Keller A. Risk of osteoporosis in long-term therapy in pregnancy: prevention with ossein-hydroxyapatite. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992; 52: 426-9.
 60. Piro D. Normal cortical bone mass in patients after long term cumadin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 470-3.
 61. Stiegler C, Leb G, Leinert R, Warnkross H, Lipp R, Dobnig H. Plasma Levels of Parathyroid Hormone-related peptide are elevated in Hyperprolactinemia and correlated to bone density status. *J Bone miner Research* 1995; 10: 751-9.

To live is to change, and to be perfect is to have changed often.

Vivir es cambiar, y ser perfecto es haber cambiado a menudo.

Cardinal John Henry Newman (1801-1890)

The Development of Christian Doctrine, 1834