

OSTEOPOROSIS DEL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

MARCELO SARLI, CARINA HAKIM, PAULA REY, JOSE ZANCHETTA

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires

Resumen Durante el embarazo y la lactancia la mujer debe formar y mantener el esqueleto del feto y del neonato, lo que demanda importantes adaptaciones hormonales y metabólicas. La absorción intestinal de calcio aumenta desde el inicio del embarazo siendo máxima en los últimos trimestres. Se produce una hipercalciuria que desaparece al suspender la lactancia. El calcio de la leche proviene de la reducción en su excreción urinaria y de un aumento de la resorción ósea. Las concentraciones de 1,25 (OH)(2) D(3) se duplican desde el comienzo del embarazo manteniéndose elevadas hasta el parto, debido a un aumento de la actividad de la 1-alfa-hidroxiplacentaria, normalizándose durante la lactancia. Los estrógenos, prolactina y lactógeno placentario, hormonas implicadas en el aumento de la absorción intestinal de calcio, aumentan conjuntamente. La parathormona (PTH) se mantiene en rango normal o bajo, por lo tanto sus acciones fisiológicas serían ejercidas por el péptido relacionado con la PTH (PTHrP), cuyos niveles aumentan tardíamente en el embarazo y permanecen elevados durante el parto y la lactancia. La calcitonina se eleva durante el embarazo, cae durante la lactancia, y se normaliza al finalizar la misma. El papel fisiológico del factor de necrosis tumoral, interleuquina 1, interleuquina 6 y osteoprotegerina todavía no han sido aclarados. Los cambios analizados favorecen, en casos excepcionales, el desarrollo de osteoporosis generalizada y regional. El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía publicada sobre la fisiopatología y clínica de estas entidades.

Palabras clave: osteoporosis, osteoporosis transitoria, embarazo, lactancia, metabolismo óseo

Abstract *Osteoporosis during pregnancy and lactation.* During pregnancy and lactation women have to form and maintain fetus and newborn skeleton. These processes require maternal hormonal and metabolic adjustments. During the first weeks of pregnancy, calcium intestinal absorption rise and reach a maximum in the last trimester. Hypercalciuria can be detected until lactation is stopped. During lactation, calcium that is present in maternal milk, results from lowering maternal calcium excretion and increasing bone resorption. Plasma 1,25 (OH)(2) D(3) levels increase two-fold early in pregnancy due to high placental 1- α -hydroxylase activity, remain high until delivery and decline to normal values during lactation. Estrogen, prolactin and placental lactogen, which are involved in calcium absorption, increase at the same time. Normal or even low levels of parathyroid hormone (PTH) can be detected during pregnancy. This suggests that their physiological actions could be mimicked by the parathyroid-related-peptide (PTHrP), which increases in late stages of pregnancy and remain high during delivery and lactation. Calcitonin levels increase during pregnancy, decline during lactation and return to normal values after lactation is stopped. The physiological role of tumor necrosis factor, interleukin 6 and osteoprotegerin has not been elucidated yet. The above mentioned changes can exceptionally lead to generalized or regional osteoporosis. The aim of this article is to review the published bibliography concerning the physiopathology of these diseases.

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

Durante el embarazo y la lactancia la mujer debe formar y mantener el esqueleto del feto y el neonato. Aproximadamente treinta y cinco gramos de calcio atraviesan la placenta por transporte activo durante el embarazo y otros treinta gramos de calcio son cedidos durante los primeros cuatro meses de lactancia, provenientes del esqueleto y la dieta materna¹⁻³. En la mayoría de los casos,

la puesta en marcha de mecanismos compensatorios permite sobrellevar exitosamente esta etapa, pero una minoría de pacientes desarrolla enfermedades óseas exclusivas de esta etapa¹⁻⁴.

El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía sobre las enfermedades óseas del embarazo y la lactancia, como así también sobre los cambios hormonales y del metabolismo fosfocálcico propios de esta etapa.

Recibido: 17-III-2005

Aceptado: 27-VII-2005

Dirección postal: Dr. Marcelo Sarli, República de la India 2755, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5031-9704

e-mail: msarli@yahoo.com

Trastornos óseos del embarazo y la lactancia

Existen dos entidades que se producen exclusivamente durante este período, ellas son:

1. Osteoporosis del embarazo y la lactancia.
2. Osteoporosis regional.

1. Osteoporosis del embarazo y la lactancia

La presentación clínica de esta forma de osteoporosis no difiere de las otras formas de esta enfermedad, salvo por la edad y el estado funcional al momento de aparición. La mayoría consulta por dolores en columna toracolumbar, pérdida de altura e incluso por una o varias fracturas vertebrales agudas. Los síntomas pueden aparecer durante el tercer trimestre o en el posparto inmediato. Pueden ocurrir en el primer embarazo y recurrir en los posteriores. El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico: las pacientes desarrollan una grave desmineralización, con o sin fracturas, en el posparto inmediato o inmediatamente antes. En todos los casos es necesario excluir otras causas de osteoporosis secundaria, poniendo especial atención a la relacionada con fármacos y otras dos entidades: el hiperparatiroidismo primario y la osteomalacia.

La evaluación radiográfica muestra generalmente desmineralización difusa en la columna. En los casos más graves las vértebras pueden ser bicóncavas e incluso presentar fracturas en forma de cuña o aplastamiento total del cuerpo vertebral. Es frecuente hallar múltiples fracturas vertebrales. Al igual que en la osteoporosis posmenopáusica, las vértebras más comúnmente fracturadas son las últimas dorsales y las primeras lumbares. La densitometría ósea pone en evidencia la grave desmineralización del esqueleto con predominio en el compartimiento axial.

La medición de los índices bioquímicos urinarios de remodelado óseo, tales como la deoxipiridinolina y la relación calcio/creatinina, como así también los indicadores séricos como la fracción ósea de la fosfatasa alcalina y la osteocalcina, revelan un marcado aumento del recambio óseo. Los restantes controles del metabolismo fosfocálcico no muestran modificaciones significativas⁵.

La biopsia ósea confirma el diagnóstico de osteoporosis y muestra un aumento de la resorción ósea. Un doble marcado secuencial con tetraciclinas excluye el diagnóstico de osteomalacia. La biopsia ósea sólo tiene indicación en los casos de sospecha de osteomalacia como diagnóstico diferencial, y no debe incluirse sistemáticamente en el estudio de este tipo de osteoporosis.

El curso de la enfermedad es variable, la mayoría de los casos resuelven espontáneamente luego del parto, aborto o finalizado el amamantamiento. En otros casos la evolución no es tan benigna, tendiendo a recurrir en partos subsiguientes.

El tratamiento de la osteoporosis posparto consiste en primer término en prevenir su aparición identificando a las mujeres con alto riesgo de padecerla: pacientes delgadas, con pobre aporte de calcio dietario, historia de

amenorreas prolongadas, múltiparas, con antecedentes familiares floridos de osteoporosis. En estos casos una adecuación de la dieta y el aporte de calcio y vitamina D y eventualmente estrógenos podrían estar indicados. Luego del parto, una vez iniciada la enfermedad, se debe tratar de lograr un balance positivo de calcio aumentando la ingesta cálcica y aconsejando mantener la lactancia sólo si el aporte alimentario fuera insuficiente. Si estas medidas conservadoras no son suficientes, puede considerarse el uso de drogas inhibidoras de la resorción ósea tales como los bifosfonatos.

2. Osteoporosis regional

La osteoporosis regional del embarazo es una entidad poco frecuente, aunque existen varios casos informados en la literatura médica desde su descripción en 1959^{6, 10}.

Su incidencia es mayor durante el tercer trimestre del embarazo, en mujeres de entre 25 y 35 años, y se asemeja a la osteoporosis transitoria de cadera en el varón de edad media.

La etiología de la enfermedad es desconocida, Curtis y Kincaid propusieron en su descripción original que la compresión parcial del nervio obturador por el útero grávido podría ser responsable de la desmineralización local de fémur⁶. Lesquene propuso que sería una variante no traumática de la enfermedad de Sudeck, pero a pesar de las similitudes de ambas entidades, la ausencia de edema superficial y de los cambios cutáneos típicos de la enfermedad de Sudeck, desacreditan esta hipótesis⁷. Otros autores suponen que se trata de una forma atípica de necrosis aséptica de cadera, debido a que comparte el patrón de edema medular en las imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN), aunque su evolución en el tiempo es diferente.

Se caracteriza por la aparición súbita de dolor intenso en una o ambas caderas o en la región inguinal, lo que obliga a las pacientes a una marcha claudicante o a adoptar una posición antálgica. Típicamente el dolor es espontáneo y no está precedido por un traumatismo, se exacerba cuando se carga la articulación y se alivia con el reposo. El compromiso de la cadera derecha es más frecuente, aunque la enfermedad bilateral no es excepcional. El examen físico revela una cadera con movilización pasiva dolorosa en los rangos extremos.

En el período agudo las radiografías no muestran ninguna alteración en las estructuras óseas, pero luego de cuatro a ocho semanas de evolución se puede comprobar osteopenia difusa de cabeza y cuello femoral. La imagen radiográfica puede empeorar con afinamiento del hueso cortical, pero en ningún caso se detecta compromiso de la luz articular o erosión y colapso subcondral. En seis a ocho meses el hueso se remineraliza espontáneamente, retornando a su apariencia radiográfica habitual.

La RMN es el método más sensible para demostrar la presencia de edema medular y, por otro lado, es la técnica de imágenes que permite realizar un seguimiento más exacto de la evolución de la enfermedad. La RMN muestra de manera característica un patrón de baja intensidad en T1 que compromete la cabeza y el cuello femoral, en T2 se constatan imágenes de alta intensidad las que sugieren edema medular. Se puede también observar, en algunos casos, derrame en la articulación coxofemoral.

Si bien no es realizada de manera rutinaria, la centellografía con ⁹⁹Tc muestra hipercaptación de la articulación afectada.

A pesar de que las características clínicas de la enfermedad son elocuentes, es importante siempre tener en cuenta algunos diagnósticos diferenciales como: artritis séptica, artritis reumatoidea, tumores benignos y malignos, metástasis óseas y necrosis avascular. Sólo la necrosis avascular constituye un desafío en el diagnóstico diferencial, pero en la osteoporosis transitoria clásicamente las imágenes de RMN muestran un compromiso difuso del cuello y la cabeza femoral, mientras que en la necrosis aséptica la porción anterolateral se compromete con mayor frecuencia. El signo de la doble línea, caracterizado por bandas concéntricas de alta y baja intensidad en T2, es patognomónica de necrosis aséptica y puede preceder al colapso de la cabeza femoral. De todas maneras, el patrón de edema medular de ambas entidades es indistinguible y solamente la evolución clínica y la evolución radiográfica permiten establecer el diagnóstico de certeza.

Los estudios densitométricos de la cadera afectada muestran una caída de la densidad mineral al compararla con la cadera no afectada. Sólo dos casos publicados han mostrado las variaciones densitométricas a lo largo de la enfermedad; en uno de ellos se informó una recuperación del 12% en los valores de densidad mineral ósea al año⁹, y en el otro caso 6% por año durante dos años de seguimiento¹⁰. Si bien la cabeza y el cuello femoral son las zonas más comúnmente involucradas, también pueden verse comprometidas las vértebras lumbares, la epífisis femoral inferior y con menor frecuencia otros huesos.

El tratamiento debe limitarse al reposo con desfuncionalización de la articulación afectada y al tratamiento sintomático del dolor con antiinflamatorios no esteroideos. Esta entidad resuelve espontáneamente dentro del año del posparto, con alivio de los síntomas, curación del edema evidenciado por RMN y remineralización densitométrica y radiográfica. La curación de esta enfermedad es *ad integrum* sin dejar secuelas óseas y sin tendencia a repetirse en embarazos posteriores. Recientemente se ha descrito que tanto el uso de calcitonina¹¹ como de bisfosfonatos intravenosos¹² podrían ser alternativas terapéuticas, ya que acortan la duración de la enfermedad y aceleran la curación densitométrica.

Modificaciones en el metabolismo del calcio y fósforo

El embarazo y la lactancia son etapas del ciclo reproductor que presentan significativos cambios en el metabolismo del calcio. Durante el embarazo, el feto recibe de la madre 30 a 35 g de calcio, que atraviesa la placenta por transporte activo¹³. Aproximadamente el 80% del mismo se acumula en el esqueleto fetal durante el tercer trimestre, período en el que se mineraliza rápidamente. Si bien la mayor demanda fetal ocurre tardíamente, las adaptaciones en el organismo materno comienzan desde el inicio del embarazo, lo que tal vez permita a la madre afrontar las demandas fetales del tercer trimestre¹⁴. El aumento en la absorción intestinal de calcio continúa durante todo el embarazo y alcanza su máximo nivel durante el segundo y tercer trimestres¹⁵, llegando a duplicar los niveles pre-embarazo según lo demuestran los estudios realizados con calcio radioactivo¹⁶.

Algunos autores sugieren que este mecanismo adaptativo no sería suficiente para cubrir las demandas fetales; por este motivo, parte del calcio requerido por el feto podría ser extraído del esqueleto materno^{13, 17}.

La lactancia no se acompaña de aumentos significativos en la absorción intestinal de calcio^{18, 19}. Esto determina que durante la lactancia los procesos que aseguran la disponibilidad de calcio en leche serían la reducción en la excreción urinaria de calcio y tal vez el aumento en la resorción ósea, y no el aumento en la absorción intestinal como ocurre en el embarazo.

En cuanto a los niveles séricos de calcio, uno de los primeros cambios que se observan es un descenso progresivo durante el embarazo, paralelo al descenso de la albúmina sérica que cae por la hemodilución propia del embarazo, llegando a sus niveles más bajos hacia la mitad del 3er trimestre^{3, 19}. Sin embargo, estudios longitudinales muestran que la fracción ionizada, que representa al calcio fisiológicamente disponible, permanece constante a lo largo del embarazo²⁰. Los niveles circulantes de fósforo permanecen constantes y sin cambios a lo largo del embarazo^{15, 16}.

En el embarazo se incrementa la tasa de filtración glomerular y por lo tanto la depuración renal de creatinina. Los cambios en la filtración glomerular se acompañan de un aumento en la excreción urinaria de calcio, que recién vuelve a valores basales durante la lactancia y disminuye significativamente una vez suspendida la misma^{5, 16-21}. Debido a que los valores de calcio en orina de ayunas son normales o bajos, el incremento en la calciuria de 24 horas refleja un aumento en la absorción intestinal de calcio, es decir, una verdadera "hipercalciuria absorptiva"²².

En leche materna se excretan aproximadamente 250 mg/día de calcio, por lo tanto en 3 a 4 meses de lactancia se pierden en promedio unos 30 g de calcio.

El déficit acumulativo de calcio en el embarazo y lactancia puede ser de aproximadamente un 6% del calcio corporal total, que en la mujer promedio es aproximadamente 1000 g¹⁹.

Cambios de las hormonas calciotrópicas durante el embarazo

Durante el embarazo y la lactancia se producen profundas modificaciones hormonales que, en gran medida, son responsables de las modificaciones del metabolismo fosfocálcico durante esta etapa de la mujer. Revisaremos a continuación los datos publicados en la literatura médica sobre este tema.

Comenzaremos analizando las modificaciones de la vitamina D y sus metabolitos en la madre y el feto: los niveles de vitamina D no se modifican en la mujer durante el embarazo, si se mantiene la exposición solar y una dieta adecuada. Las concentraciones de 1,25 (OH)(2) D(3) (calcitriol), en cambio, se duplican desde las etapas iniciales y se mantienen elevadas hasta el parto^{3,15}, para normalizarse durante las dos primeras semanas de lactancia²³. La lactancia prolongada, por su parte, aumenta la producción materna de calcitriol, pero sin alcanzar los niveles circulantes observados en el embarazo.

La 25 (OH) D atraviesa rápida y fácilmente la placenta, para ser transferida desde la circulación materna al feto, existiendo durante el embarazo una correlación positiva entre niveles séricos maternos y los de sangre del cordón. Sólo una pequeña cantidad del calcitriol es producida localmente por el riñón, debido a que este mecanismo está inhibido, probablemente por el alto gradiente de calcio materno-fetal. Al finalizar el embarazo, cuando las concentraciones de calcio en el recién nacido caen, la PTH se incrementa y por consiguiente la producción de calcitriol se estimula.

En mujeres no embarazadas, la formación de 1,25 (OH)(2) D(3) ocurre de manera selectiva en el riñón por acción de la enzima 1-alfa-hidroxilasa renal. Durante el embarazo la producción de 1,25 (OH)(2) D(3) está aumentada porque se ponen en funcionamiento sitios extrarrenales de síntesis como la placenta y la decidua, lugares donde existiría también un aumento de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa^{4, 24-28}. La función primordial de la 1,25 (OH)(2) D(3) es estimular la absorción intestinal de calcio aumentando la síntesis de proteínas transportadoras como la calbindina 9k-D.

Otro factor que podría contribuir con el aumento de la absorción intestinal de calcio es el aumento de los estrógenos, que alcanzan durante el embarazo los niveles más elevados de la vida de la mujer. En estudios realizados en mujeres posmenopáusicas que recibieron

estrógenos conjugados, se observó un incremento significativo en los niveles de calcitriol total y libre, la proteína transportadora de vitamina D (DBP), como así también en el cociente calcitriol/DBP²⁹. Durante el embarazo los niveles de estrógenos aumentan conjuntamente con los de prolactina y lactógeno placentario, particularmente durante los dos últimos trimestres; todas estas hormonas estarían implicadas en el aumento de la absorción intestinal de calcio³⁰.

Los estudios que evaluaron las concentraciones séricas de PTH durante el embarazo mostraron que éstas se mantienen en el rango normal o bajo⁴; se ha comprobado que durante la lactancia los niveles de PTH aumentan transitoriamente y luego retornan a lo normal, dependiendo del tiempo de lactancia¹⁶.

La evidencia de niveles normales de PTH intacta, sumado a la existencia 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 lo consideró como la hormona calciotrópica fundamental en el embarazo; de hecho sus niveles séricos se encuentran elevados en las mujeres embarazadas con respecto a las no gestantes desde la tercera semana de preñez y también durante el parto y la lactancia³¹. Las fuentes probables de PTHrP durante el embarazo son la placenta, el amnios, la decidua, el cordón umbilical, las glándulas paratiroides fetales y la mama, lugares desde donde la PTHrP podría llegar a la circulación materna^{4, 31-33}.

La PTHrP ha sido postulada como una pro-hormona, que es procesada en diferentes fragmentos circulantes, cada uno de los cuales podría tener diferentes roles, entre ellos su unión a receptores presentes en hueso y riñón produciendo acciones fisiológicamente idénticas a las producidas por la PTH³⁴.

La PTHrP participa en el transporte placentario de calcio, en la iniciación del parto, en la embriogénesis y en la lactancia. Estudios realizados han demostrado que una forma medio-molecular de PTHrP estimula el transporte transplacentario de calcio. Ensayos *in vitro* observaron que el extremo carboxi-terminal de PTHrP puede inhibir la resorción ósea osteoclástica^{35, 36}. Coincidiendo con estudios realizados *in vitro*, estudios *in vivo* en ratas mostraron un descenso significativo en la resorción ósea luego de la administración de PTHrP, con reducción del número y tamaño de los osteoclastos³⁷. Por estas observaciones se postuló que el extremo carboxi-terminal de la PTHrP podría tener un rol en la protección del esqueleto materno durante el embarazo. El incremento en la fracción amino-terminal de la PTHrP y la activación del receptor de la PTHrP en riñón y en hueso podrían explicar, al menos en parte, el incremento en los niveles de 1,25- (OH)(2) D(3) y calcio iónico, y la dismi-

nución en los niveles de PTH que se observan durante el embarazo.

Otra de las hormonas que se modifican durante el embarazo y la lactancia es la calcitonina, existen evidencias *in vivo* de un aumento de los niveles séricos de calcitonina en el embarazo^{24, 38}. La calcitonina es sintetizada por las células C de la tiroides, y en sitios extratiroides como la placenta y la mama durante el embarazo y la lactancia^{39, 40}.

Se ha propuesto que la calcitonina protege el esqueleto materno de la excesiva resorción ósea. Sin embargo, esta hipótesis necesita confirmación^{41, 42}.

Un estudio que evaluó niveles circulantes de calcitonina en distintos momentos del día en tres grupos de mujeres sanas: premenopáusicas, embarazadas y lactantes, demostró claramente niveles plasmáticos más elevados en las embarazadas, menores durante la lactancia, y normales en las mujeres no embarazadas. Los mecanismos responsables de este incremento no son claros. Se había pensado en un posible rol de los estrógenos pero aún no se ha demostrado^{43, 44}.

Las citoquinas, cuyos niveles han sido estudiados en la osteoporosis postmenopáusica, también han mostrado cambios durante el embarazo y la lactancia, si bien se desconoce su rol durante esta etapa de la vida de la mujer en el metabolismo óseo. En el líquido amniótico humano han sido detectados el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 1 (IL-1), y la interleuquina 6 (IL-6). Su función en el embarazo y en el parto todavía no ha sido establecida. A medida que avanza la gestación aumentan su concentración en líquido amniótico. En el suero materno se ha detectado que la IL-6 aumenta a medida que avanza el embarazo, alcanzando el pico en el momento del parto⁴⁵.

Recientemente se han comunicado cambios en los niveles de osteoprotegerina (OPG) durante el embarazo y el posparto^{46, 47}. La OPG es una proteína de origen osteoblástico capaz de unirse al receptor activador nuclear del factor RANKL (*receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand*), bloqueando de esta manera su vía de señalización que regula la osteoclastogénesis y la activación osteoclástica. Uemura no detectó modificaciones de OPG durante el embarazo, pero sí elevaciones plasmáticas durante el parto⁴⁶. Contrariamente Taylor halló un aumento progresivo de OPG durante el embarazo acompañado de una caída del RANKL⁴⁷. La fuente de OPG durante el embarazo es desconocida, pero su rápido descenso en el posparto, los bajos niveles en el neonato y la presencia de OPG en el tejido placentario, señalan a la placenta como la fuente más probable. Los autores no encontraron una correlación entre los cam-

bios de OPG y las variaciones densitométricas ni en la de los marcadores de recambio óseo en embarazo y posparto, de manera que la significación de sus variaciones durante estos períodos todavía debe ser dilucidada^{46, 47}.

Marcadores bioquímicos de remodelado óseo durante el embarazo y la lactancia

La modificación de los marcadores de remodelado óseo pone en evidencia los cambios en el metabolismo óseo a lo largo del embarazo y la lactancia. Varios trabajos han estudiado este tema. Los cambios en los marcadores de remodelado óseo ponen de manifiesto la movilización del calcio del esqueleto materno hacia el feto. Revisaremos a continuación algunos de estos estudios.

En primer término la fosfatasa alcalina total (FAL) aumenta progresivamente a medida que avanza el embarazo, alcanzando un máximo en el tercer trimestre⁴⁸. Tanto la isoenzima ósea (FAIO) como la placentaria aumentan paralelamente con la total^{49, 50}.

La osteocalcina (OC), aumenta en el tercer trimestre de embarazo y permanece elevada durante la lactancia^{15, 16}.

El péptido del colágeno tipo 1 (PIPC), marcador de formación, se eleva significativamente en el tercer trimestre del embarazo, más específicamente a partir de la semana 38. Otros marcadores de resorción ósea tales como N-telopéptido, deoxi-piridinolina (D-pyr) y piridinolina, se elevan progresivamente desde el inicio del embarazo y alcanzan un máximo entre las semanas 34 y 38^{48, 49}.

Durante la lactancia la FAIO, OC y D-pyr están elevadas¹⁵.

La OC, la FAIO y el N-telopéptido alcanzan su máximo de los cuatro a seis meses de la lactancia, para descender a valores normales a los 18 meses post-parto, coincidiendo con la recuperación de las menstruaciones⁵⁰.

Mediciones de la masa ósea durante el embarazo y la lactancia

Con el objeto de determinar si la demanda fetal de calcio afecta de manera significativa el contenido mineral óseo de la madre, se realizaron estudios que examinaron los cambios en densidad mineral ósea durante el embarazo y la lactancia en distintos sitios del esqueleto con diferentes metodologías. Los resultados de estos estudios son contradictorios, en algunos se observó descenso significativo de la densidad mineral ósea (DMO), mientras que en otros no se evidencian cambios importantes. Los estudios realizados hasta la fecha se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1.- Cambios densitométricos durante el embarazo y la lactancia

Autor	Técnica de medición	N	Tiempos de evaluación	Sitios medidos	Resultados
Christiansen 1976 ⁵⁰	SPA	13 casos	4°-5°, 6°- 7°, 8°- 9° y 10° meses de preñez	Radio distal	Sin cambios significativos
Lamke 1977 ⁵¹	Espectrofotometría	14 casos	Fin 1 ^{er} trimestre o comienzo del 2°, 1 ^a semana post-parto, 3° y 6° mes de lactancia	Radio y fémur	En el embarazo se redujo hueso trabecular, sin cambios cortical. Durante los primeros tres meses de lactancia hubo pérdida ósea con posterior recuperación.
Drinkwater 1991 ⁵²	DPA, SPA	6 casos y 25 controles	Antes del embarazo, 6 semanas post-parto y luego de 6 meses de lactancia	Tibia, cuello femoral, radio (diáfisis) y columna lumbar	En embarazo reducción significativa DMO de cuello femoral y radio, aumento significativo en tibia y reducción no significativa en columna lumbar. Durante la lactancia se recuperó DMO en columna lumbar y continuó la pérdida ósea en cuello femoral.
Sowers 1991 ⁵³	DPA	32 casos y 32 controles	Antes del embarazo y dentro de las dos semanas post-parto	Cuello femoral	Pérdida ósea sin diferencias significativas entre casos y controles
Kent 1993 ⁵⁴	SPA	37 casos	14 y 36 semanas de embarazo	Radio	Sin cambios
Cross 1995 ¹⁵	SPA	10 casos	Antes del embarazo y 1°, 2° y 3 ^{er} trimestre de embarazo	Radio	Sin cambios
Matsumoto 1995 ⁵⁵	DEXA	22 casos	1 ^{er} trimestre de embarazo; 1°, 3°, 6° y 24° meses luego del parto	Radio distal	Sin cambios en DMO durante el embarazo. A los 12 meses post-parto las mujeres que amamantaron mostraron reducción significativa de DMO y no se observaron cambios en las que no amamantaron. A los 24 meses post-parto no hubo diferencias entre estos dos grupos.
Holmberg-Marttila 1999 ⁵⁶	DEXA	5 casos	Antes del embarazo, post-parto inmediato, al mes y al año de reinicio de las menstruaciones	Columna lumbar, cuello femoral, radio distal	Reducción no significativa en columna lumbar en el embarazo y en cuello femoral durante el período de amenorrea post-parto
Black 2000 ⁴⁸	DEXA	10 casos	Antes del embarazo y luego del parto	Columna lumbar, cadera total, trocánter y radio	Reducción significativa en cadera total, trocánter y columna lumbar. Reducción no significativa en radio.
More 2001 ⁵⁷	DEXA	38 casos	3 meses previos al embarazo, mitad del embarazo (sólo antebrazo), post-parto inmediato y a 6 y 12 meses post-parto	Columna lumbar, radio distal y radio ultradistal	En embarazo: reducción significativa de la DMO en columna lumbar, radio ultradistal y distal. En lactancia: sin cambios en radio distal y reducción significativa en columna lumbar en las que amamantaron. Correlación entre tiempo de lactancia y pérdida de DMO.
Karlsson 2001 ⁵⁸	DEXA	73 casos y 55 controles	Post-parto inmediato y luego de 4.5 y 11.5 meses post-parto	Columna lumbar, cuerpo entero, cuello femoral y triángulo de Ward	DMO menor en púerperas vs. controles. En los primeros 5 meses pérdida ósea adicional en las que amamantaron. No hubo pérdida posterior a los 5 meses de lactancia. Las que amamantaron más de 6 meses tuvieron menor DMO en cuello femoral y triángulo de Ward.
Kaur 2003 ⁵⁹	DEXA	42 casos y 30 controles	Antes del embarazo y post-parto inmediato	Columna lumbar, cuello femoral, cadera total y trocánter	Reducción no significativa de la DMO en todos los sitios medidos
Naylor 2003 ⁴⁶	DEXA	17 casos	Antes del embarazo y 2 ^a semanas posparto	Cuerpo entero dividido en regiones: Columna, miembros superiores e inferiores	Sin cambios significativos en la DMO de cuerpo entero en el post-parto inmediato. La DMO en columna disminuyó 4.5±1.5% dos semanas luego del parto, mientras que la DMO en brazos y piernas (hueso cortical) se incrementó 2.8±1.8% y 1.8±0.5% respectivamente.

SPA: Densitometría de fotón simple. DPA: Densitometría de doble fotón. DEXA: Absorciometría dual de rayos X. DMO: densidad mineral ósea.

Bibliografía

1. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 345-54.
2. Sowers M. Pregnancy and Lactation as Risks Factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1052-60.
3. Kovacs C, Kronenberg H. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy. Puerperium and lactation. *Endocrine Rev* 1997; 18: 832-72.
4. Glerean M, Plantalech L. Osteoporosis en embarazo y lactancia. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 973-81.
5. Sowers MF, Eyre D, Hollis B W, et al. Biochemical markers of bone turnover in lactating and non-lactating postpartum women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2210-6.
6. Curtis D, Kincaid W. Transient demineralization of the hip during pregnancy. *J Bone Joint Surg* 1959; 41: 1327-33.
7. Lesquene M. Transient osteoporosis of the hip a non traumatic variant of Sudeck's atrophy. *Ann Rhem Dis* 1968; 27: 463-71.
8. Uematsu N, Nakayama Y, Shirai Y, Tamai K, Hashiguchi H, Banzai Y. Transient osteoporosis of hip during pregnancy *J Nippon Med Sch.* 2000; 67: 459-63.
9. Sweeney AT, Blake M, Holick MF. Transient osteoporosis of hip in pregnancy. *J Clin Densitom* 2000; 3: 291-7.
10. Funk JL, Shoback DM, Genant HK. Transient osteoporosis of hip in pregnancy: Natural history of changes in bone mineral density. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 373-82.
11. Arayssi T, Tawbi H, Usta M, Hourani M. Calcitonin in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 388-97.
12. Schapira D, Braun Moscovici Y, Gutierrez G, Nahir A. Severe transient osteoporosis of hip during pregnancy. Successful treatment with intravenous bisphosphonates. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 107-10.
13. Cundy T, Kanis JA. Calcium homeostasis during pregnancy. *British Med J* 1981; 283: 562-3.
14. Heaney RP, Skillman TG. Calcium metabolism in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1971; 33: 661-670.
15. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 514-23.
16. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH. The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 293-5.
17. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 99-109.
18. Specker B, Vieira N, O'Brien K. Calcium kinetics in lactating women with low and high calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 593-9.
19. Kohlmeier L, Marcus R. Calcium disorders of pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics NA* 1995; 1: 15-39.
20. Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM, Weldon DK, Graves SW. A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 214-7.
21. Allen J, Kent N, Price R, et al. Calcium and phosphate metabolism in human pregnancy and lactation. *Bone Miner* 1990; 10: S 317.
22. Gertner J, Coustan D, Kliger A, et al. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986; 81: 451-6.
23. Wilson SG. Serum free 1,25 OH D during a longitudinal study of pregnancy and lactation. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 613-6.
24. Glorieux FH, Arabian A y Delvin EE. Pseudo-vitamin D deficiency: absence of 25-hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase activity in human placenta decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2255-8.
25. Rubin LP, Yeung B, Vouros P, Vilner LM, Reddy GS. Evidence for human placental synthesis of 24,25-dihydroxyvitamin D3 and 23,25-dihydroxyvitamin D3. *Pediatr Res* 1993; 34 : 98-104. (Abstract)
26. Weisman Y, Vargas A, Duckett G, Reiter E, Root AW. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in the nephrectomized pregnant rat. *Endocrinology* 1978; 103: 1992-6.
27. Tanaka Y, Halloran B, Schnoes HK, DeLuca HF. In vitro production of 1.25-dihydroxyvitamin D3 by rat placental tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76 (10): 5033-5
28. Gray TK, Lester GE, Lorene RS. Evidence for extra-renal 1 alpha-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy. *Science* 1979; 204: 1311-3.
29. Cheema C, Grant BF, Marcus R. Effects of estrogen on circulating "free" and total 1,25-dihydroxyvitamin D and on the parathyroid-vitamin D axis in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1989; 83: 537-42.
30. Reddy GS. Regulation of Vitamin D metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 363.
31. Bertelloni S, Baroncelli G, Pelletti A. PTHrP in healthy pregnant women. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 195-7
32. Khosla, van Heerden J, Gharib H. PTHrP and hypercalcemia secondary to massive mammary hyperplasia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1157.
33. Delvin EE, Arabian A. Kinetics and regulation of 25-hydroxycholecalciferol 1 alpha-hydroxylase from cells isolated from human term decidua. *Eur J Bioch.* 1987; 163: 659-62. (Abstract)
34. Budayr N, Nissenson R, Klein R. Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy associated hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1989; 111: 807.
35. Fenton AJ, Kemp BE, Hammonds Jr RG, et al. A potent inhibitor of osteoclastic bone resorption within a highly conserved pentapeptide region of parathyroid hormone-related protein; PTHrP (107-111). *Endocrinology* 1991; 129: 3424-6.
36. Fenton AJ, Kemp BE, Kent GN, et al. A carboxyl-terminal peptide from the parathyroid hormone-related protein inhibits bone resorption by osteoclasts. *Endocrinology* 1991; 129: 1762-8.
37. Cornish J, Callon KE, Nicholson GC, Reid IR. Parathyroid hormone-related protein-(107-139) inhibits bone resorption in vivo. *Endocrinology* 1997; 138: 1299-04.
38. Garel JM, Jullienne A. Plasma calcitonin levels in pregnant and newborn rats. *J Endocrinol* 1977; 75: 373-82.
39. Bucht E, Telenius-Berg M, Lundell G, Sjoberg HE. Immunoextracted calcitonin in milk and plasma from totally thyroidectomized women. Evidence of monomeric calcitonin in plasma during pregnancy and lactation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113: 529-35.
40. Balabanova S, Kruse B, Wolf AS. Calcitonin secretion by human placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 323-6. (Abstract)
41. Whitehead M, Lane G, Young O, et al. Interrelations of calcium regulating hormones during normal pregnancy. *British Medical Journal* 1981; 283: 10-12.
42. Woloszczuk W. Calcitonin in pregnant women and in cord blood. *Gynecol Obstet.* 1981; 12: 272.

43. Parthemore JG. Calcitonin secretion in normal human subjects. *J Clin Endocr Metab* 1978; 47: 184-8.
44. Stevenson J. A physiological role for calcitonin: protection of maternal skeleton. *Lancet* 1979; 2: 769-70.
45. Sissel Linda O, Neville CW, Solveig T, Rigmor A. Citokines in normal human pregnancy. *Am Obstet Gynecol* 1993; 169: 397-04.
46. Uemura H, Yasui T, Kiyokawa M, et al. Serum osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor during pregnancy and lactation and the relationship with calcium-regulating hormones and bone turnover markers. *J Endocrinol* 2002; 174: 353-9.
47. Naylor K, Rogers A, Fraser R, Hall V, Eastell R, Blumshon A. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5361-3.
48. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG y Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone and Miner Research* 2000; 15: 557-63.
49. Rodin A. Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1123-7.
50. Christiansen C, Rodbro P, Heiniid B. Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55: 141-3.
51. Lamke B, Brundin J, Moberg P. Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 217-9.
52. Drinkwater BL, Chesnut CH (3rd). Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner* 1991; 14: 153-60.
53. Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S, Corton G. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 841-5 (Abstract).
54. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, et al. Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteoporos Int* 1993; Suppl 1: 44 -7.
55. Matsumoto I, Kosla S, Noguchi S, et al. Changes of bone mineral density in pregnant and postpartum women. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21: 419-25. (Abstract).
56. Holmberg-Marttila D, Sievanen H, Tuimala R. Changes in bone mineral density during pregnancy and postpartum: prospective data on five women. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 41-6.
57. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 732-7.
58. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 828-34.
59. Kaur M, Pearson D, Godber I, Lawson N, Baker P, Hosking D. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone* 2003; 32: 449-54.

Failures and absurdities are of course abundant in the beginning of our experimental career, but what should we do without them?

Dean Hole

Fracasos y absurdos son, por supuesto, abundantes en el comienzo de nuestra carrera de investigadores, pero ¿qué haríamos sin ellos?

Our Gardens (1899). Citado por Martin Hoyles en: *The gardeners perpetual almanack (a book of days)*. February 13. London: Thames & Hudson, 1997.