

DOCUMENTO DE CONSENSO

Guía de manejo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la gestación y la lactancia



Antonia García Martín^{a,b,*}, María Rosa Alhambra Expósito^{c,d},
María Cortés Berdonces^{e,f}, Esteban Jódar Gimeno^{e,f}, Isabel Huguet^g,
Pedro Rozas Moreno^h, Mariela Varsavskyⁱ, Verónica Ávila Rubio^{a,b},
Araceli Muñoz Garach^j y Manuel Muñoz Torres^{a,b,k}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^b Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF), Granada, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^d Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

^e Departamento de Endocrinología y Nutrición Clínica, Hospital Quirón Salud Madrid y Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo, Quirón Salud, Madrid, España

^f Departamento de Formación Médica, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^g Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^h Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario, Ciudad Real, España

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

^j Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^k Departamento de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

PALABRAS CLAVE

Embarazo;
Lactancia;
Osteoporosis;
Fracturas;
Hipovitaminosis D;
Hiperparatiroidismo
primario;
Hipoparatiroidismo
crónico

Resumen

Objetivo: Proporcionar unas recomendaciones prácticas para el manejo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la gestación y la lactancia. Participantes: Miembros del Grupo de Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

Métodos: Las recomendaciones se formularon de acuerdo con el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para establecer tanto la fuerza de las recomendaciones como el grado de evidencia. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline de la evidencia disponible para cada patología. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 29 de febrero del 2020. Un metodólogo resolvió las diferencias que surgieron durante el proceso de revisión de la bibliografía y formulación de recomendaciones. Tras la formulación de las recomendaciones, estas se discutieron en una reunión conjunta del Grupo de Trabajo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciamartin.t@hotmail.com (A. García Martín).

Conclusiones: El documento establece unas recomendaciones prácticas basadas en la evidencia acerca del manejo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la gestación y la lactancia.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED.

KEYWORDS

Pregnancy;
Lactation;
Osteoporosis;
Fractures;
Hypovitaminosis D;
Primary
hyperparathyroidism;
Chronic
hypoparathyroidism

Guidelines on the management of mineral and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation

Abstract

Objective: To provide practical recommendations for the management of mineral and bone metabolism alterations in pregnancy and lactation. **Participants:** Members of the Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. **Methods:** Recommendations were formulated according to the *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) system to describe both the strength of recommendations and the quality of evidence. A systematic search was carried out in Medline of the available evidence for each pathology. Papers in English with publication date until 29 February 2020 were included. A methodologist resolved the differences that arose during the process of reviewing the literature and formulating recommendations. The recommendations were discussed and approved by all members of the Working Group.

Conclusions: The document establishes practical recommendations based on evidence about the management of mineral and bone metabolism disorders in pregnancy and lactation.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEEN y SED.

Introducción

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la gestación y la lactancia son excepcionales, con lo que es de utilidad que existan recomendaciones específicas para su manejo. En este contexto, el Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) se propuso elaborar una guía de manejo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la gestación y la lactancia en base a la evidencia científica disponible acerca de osteoporosis y fracturas por fragilidad, hipovitaminosis D, hiperparatiroidismo primario e hipoparatiroidismo crónico, así como revisar la indicación de fármacos específicos en el embarazo y la lactancia. En los casos en los que la evidencia es escasa o nula, los miembros del Grupo de Trabajo realizaron recomendaciones basadas en su experiencia y conocimientos en estas patologías.

Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia

Las recomendaciones se formularon de acuerdo con el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia¹. Este sistema establece una descripción gráfica de la calidad de la evidencia disponible y de la fuerza de la recomendación que se realiza en base a esta evidencia. Así, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas como «Recomendamos» y el número 1, y recomendaciones débiles expresadas como «Sugerimos» y el

número 2. La calidad de la evidencia se expresa con símbolos: ⊕___ indica evidencia muy baja; ⊕⊕___, evidencia baja; ⊕⊕⊕_, evidencia moderada; y ⊕⊕⊕⊕, evidencia alta. Junto a cada recomendación se describe la evidencia que sustenta dicha recomendación.

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline de la evidencia disponible para cada patología usando las siguientes palabras clave asociadas a embarazo y lactancia: AND osteoporosis, fractures, hypovitaminosis D, primary hyperparathyroidism y chronic hypoparathyroidism.

Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 29 de febrero de 2020. Cada tema fue revisado por dos personas del Grupo. Un metodólogo resolvió las diferencias que surgieron durante el proceso de revisión de bibliografía y formulación de recomendaciones. Tras la formulación de las recomendaciones, estas se discutieron en una reunión conjunta del Grupo de Trabajo.

Cambios fisiológicos

Cambios fisiológicos del metabolismo óseo durante la gestación

Durante el embarazo los niveles de calcio iónico, fósforo y magnesio se encuentran dentro de los márgenes de la normalidad. Por otro lado, la concentración sérica de la hormona paratiroidea (PTH) desciende durante el primer trimestre normalizándose en el tercero en mujeres europeas y norteamericanas. La 1, 25 (OH)₂D₃ o calcitriol aumenta entre 2 o 3 veces por encima de la normalidad por la hidroxilación

renal fundamentalmente y en menor grado por la hidroxilación placentaria. Las concentraciones de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) aumentan progresivamente contribuyendo al incremento del calcitriol y a la supresión de la PTH. La absorción intestinal de calcio se duplica desde el primer trimestre y aumenta la excreción urinaria de calcio. La ingesta de calcio en el embarazo debería situarse entre 1200 y 1500 mg diarios y estos aportes sería conveniente que se realizaran a partir de la ingesta de alimentos. Los parámetros histomorfométricos de remodelado óseo aumentan durante el embarazo y en función de la ingesta de calcio el contenido mineral óseo aumenta o disminuye. Sin embargo, estos cambios agudos y fisiológicos del metabolismo óseo en el embarazo no causan cambios a largo plazo en el contenido cálcico o la resistencia ósea y la paridad se ha asociado con un efecto neutro o protector sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fracturas².

Cambios fisiológicos del metabolismo óseo durante la lactancia

En la lactancia los niveles de calcio iónico aumentan, pero manteniéndose en el rango de la normalidad. Sin embargo, los niveles de fósforo aumentan por encima de lo normal. La concentración de PTH baja y puede ser indetectable en mujeres europeas y norteamericanas. El calcitriol vuelve a niveles dentro de la normalidad y la PTHrP aumenta significativamente por su producción en el tejido mamario con regulación a través de los receptores sensores del calcio de la mama. La absorción intestinal de calcio se normaliza y la excreción urinaria de calcio disminuye. El déficit diario de calcio en la lactancia es de 210 mg aproximadamente, lo que conlleva una desmineralización ósea temporal estimulada por la PTHrP en el contexto de la caída de las concentraciones de estradiol. La ingesta dietética de calcio también debe ser mayor en la lactancia. Los parámetros histomorfométricos de remodelado óseo aumentan durante la lactancia por aumento de la actividad osteoclástica y osteólisis osteocítica mediada por PTHrP. La DMO desciende entre 3-10% en relación con la pérdida cálcica de la leche materna, pero esta situación revierte a los 6-12 meses del destete².

Osteoporosis y fracturas por fragilidad

Generalidades

La osteoporosis relacionada con el embarazo y lactancia es una alteración rara donde se producen fracturas por fragilidad en mujeres al final de la gestación, en el puerperio y la lactancia. Presenta consecuencias potencialmente graves como puede ser el dolor crónico y trastorno de la estática de la columna por una fractura vertebral. El embarazo y la lactancia son estados de alta demanda de calcio y aumento de la resorción ósea, que se asocian a rápidas disminuciones fisiológicas y asintomáticas de la DMO, sobre todo en hueso trabecular, aunque estas se recuperan en 6-12 meses, y solamente en muy raras ocasiones se llegan a producir fracturas^{3,4}. El diagnóstico se realiza ante la presencia de una fractura por fragilidad junto a baja masa ósea medida

por densitometría en el periodo de gestación o lactancia y deben excluirse otras causas de osteoporosis secundarias. Se estima que la osteoporosis asociada a gestación y lactancia tiene una incidencia de 4-8 casos por millón de embarazos⁵. El tipo de fractura más frecuente es la fractura vertebral múltiple. La mayoría de las mujeres que se fracturan durante el embarazo o en el puerperio son mujeres en general sanas, por tanto, desconocemos su estado óseo previo ya que no es habitual disponer de pruebas. Posiblemente estas mujeres que llegan a presentar fractura ya tenían una baja masa ósea previa o alteración genética subyacente, aunque la patogénesis exacta es desconocida⁶. En estos casos conviene descartar causas secundarias de osteoporosis como amenorrea, anorexia nerviosa, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario, déficit severo de vitamina D, enfermedad malabsortiva como la enfermedad celíaca, la cirugía de la obesidad o la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, lupus, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad renal o hepática. Hay que tener en cuenta también fármacos que puedan afectar la masa ósea, como glucocorticoides, heparina, antiepilépticos, entre otros. Por último, tenemos que considerar otros factores de riesgo de osteoporosis habituales, como el tabaco, el alcohol, la historia familiar y la actividad física⁷. Pueden contribuir en el desarrollo de fracturas otros factores como los cambios en el peso y la postura lordótica durante el embarazo³. La densitometría en los casos de osteoporosis asociada a gestación y lactancia demuestra valores de DMO extremadamente bajos, en general con puntuaciones de Z-Score inferiores a -3 ^{8,9}. En un estudio utilizando biopsia de cresta iliaca en mujeres que habían presentado osteoporosis asociada a gestación y lactancia se demostró que existía un descenso en la formación ósea⁸. Otros estudios arrojan datos de aumento de la resorción ósea con un incremento del ratio entre el ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B y la osteoprotegerina (RANKL/OPG)¹⁰.

Osteoporosis transitoria de la cadera asociada al embarazo

Se trata de una forma rara y autolimitada de osteoporosis focal con disminución de la DMO a nivel de cabeza y cuello femoral u otras localizaciones. Se manifiesta en el último trimestre o en el posparto como dolor intenso en una o ambas caderas, cojera o más raramente, fractura de cadera. En la radiografía se observa una imagen radiolúcida en cabeza y cuello de fémur, la DMO en cadera aparece baja y en resonancia magnética (RMN), técnica diagnóstica de elección, se puede ver edema en la médula ósea^{11,12}. La clínica y los hallazgos radiológicos de los casos sin fractura se resuelven a los 2-12 meses del parto^{3,12}. Esta alteración no parece tener relación con el metabolismo fosfo-cálcico y sus modificaciones durante el embarazo, sino más bien con factores locales relacionados con la gestación. Se ha teorizado sobre causas tan diversas como la atrofia de Sudeck, la distrofia simpática refleja, estasis venosa femoral por presión del útero, infecciones virales, inmovilización, presión fetal del nervio obturador, entre otras³.

Osteoporosis y fracturas por fragilidad asociadas a la lactancia

El riesgo de fractura vertebral aumenta más en mujeres durante la lactancia que durante la gestación, aun así, como ya se ha comentado, el riesgo de fractura es bajo. El papel de la PThRP durante la lactancia y el déficit estrogénico son importantes y están implicados en el remodelado óseo incrementado que ocurre en este periodo⁹. En los casos de osteoporosis o muy baja masa ósea con antecedente de fractura, podría ser razonable desaconsejar la lactancia por el riesgo de un mayor descenso de masa ósea y la aparición de fractura por fragilidad.

Tratamiento

Existe una recuperación espontánea de la masa ósea tras el embarazo y el fin de la lactancia, en unos 6-12 meses, por lo que durante el embarazo y en este periodo de un año no se recomienda iniciar tratamiento antiosteoporótico salvo suplementación de calcio y vitamina D en la mayoría de los casos. En mujeres con fracturas vertebrales durante el embarazo y la lactancia, se ha observado una inadecuada recuperación de la masa ósea, lo que puede sugerir que la pérdida de DMO era previa a la gestación o que fue especialmente grave durante aquella. En estos casos, según el grado de recuperación de masa ósea se podría planear tratamiento^{3,8}. Se han utilizado en mujeres fracturadas tras el embarazo, calcitonina nasal (hoy no indicada con este uso), bisfosfonatos, ranelato de estroncio (tampoco indicado en nuestro país) y teriparatida; la falta de controles deja en duda si la recuperación de masa ósea habría sido la misma de forma espontánea tras un año de la gestación o fin de la lactancia¹³⁻¹⁵. Sin embargo, en un análisis de 30 estudios donde se reportaban resultados de tratamiento con calcio y vitamina D, bisfosfonatos o teriparatida, se sugirió que tanto bisfosfonatos como teriparatida tenían un efecto favorable en la DMO adicional a la recuperación espontánea¹⁶. La vertebroplastia y cifoplastia se han utilizado para tratar fracturas vertebrales dolorosas en el posparto, pero la eficacia no está clara^{1,11}. En los casos de osteoporosis transitoria de la cadera, se han visto resultados positivos en el tiempo de recuperación con el uso de bisfosfonatos, calcitonina o teriparatida, pero en los casos asociados a gestación, se opta por un tratamiento conservador, restringiendo la carga, fisioterapia, analgésicos y trombo profilaxis para evitar complicaciones maternas durante la gestación¹². El tratamiento quirúrgico de una fractura femoral en una mujer embarazada debe ser multidisciplinar para mantener el bienestar fetal durante la cirugía. Debe realizarse profilaxis antitrombótica en poscirugía e iniciar de forma temprana la rehabilitación física con énfasis en la abducción de la cadera¹⁷.

Recomendaciones

- Recomendamos tratamiento con calcio y vitamina D en mujeres con osteoporosis durante la gestación y lactancia (1⊕000).

- Recomendamos no iniciar tratamiento antiosteoporótico durante la gestación de forma generalizada (1⊕000).
- Sugerimos, en los casos de osteoporosis relacionada con la gestación, realizar un apropiado balance de riesgos/beneficios de la lactancia para la madre y el recién nacido, incluyendo los potenciales efectos en el hueso de la madre (2⊕000).
- Sugerimos reevaluar la masa ósea tras un año de la gestación o a los 6-12 meses del final de la lactancia y plantear tratamiento según el grado de recuperación de masa ósea (2⊕000).
- En los casos de fracturas vertebrales múltiples, ya sea en el embarazo o la lactancia, sugerimos, tras descartar causas secundarias, valorar un ciclo de tratamiento anabólico (teriparatida hasta 2 años) o de un bisfosfonato durante 2-3 años y reevaluar tras ese tiempo (2⊕000).
- Sugerimos realizar tratamiento conservador de la osteoporosis transitoria de cadera relacionada con el embarazo (2⊕000).

Hipovitaminosis D

Efectos de la hipovitaminosis D

La relación entre las concentraciones séricas de vitamina D maternas y su suplementación con los resultados del embarazo han sido analizados ampliamente y desde diferentes puntos de vista. Así, previo a la gestación, el déficit de vitamina D se asocia a una menor probabilidad de éxito de quedarse embarazada en mujeres sometidas a tratamiento de reproducción asistida¹⁸. A su vez, la hipovitaminosis D es una condición frecuente durante el embarazo y, en población española, se estima que hasta un 28% presentan niveles deficitarios (< 20 ng/ml) y un 30-35% insuficientes (< 30 ng/ml)^{19,20}. Estos resultados coinciden con los descritos en otros países²¹.

Multitud de estudios observacionales han analizado la relación existente entre los niveles gestacionales de 25-hidroxivitamina D (25OHD) y la salud materno-fetal. Debemos tener en cuenta que los diferentes estudios realizados son heterogéneos, sobre todo en lo que respecta a la población incluida, momento de evaluación, resultados analizados y cuestiones relacionadas con la propia determinación de 25OHD (método de determinación, valores basales y concentraciones consideradas como deficitarias o insuficientes). Teniendo en cuenta estas limitaciones, en los últimos años, se han publicado varios metaanálisis cuyos principales resultados han confirmado que niveles bajos de vitamina D se asocian con peores desenlaces durante el embarazo.

Así, en lo referente a la salud de la gestante, valores por debajo de 20 ng/ml incrementan el riesgo de padecer preeclampsia entre un 33 y un 54%, con una especificidad para el diagnóstico del 90% con valores inferiores a 10,6 ng/ml²². A su vez, las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) presentan concentraciones séricas más bajas de 25OHD con respecto a aquellas con tolerancia normal a la glucosa, de tal forma que la deficiencia en vitamina D incrementa un 18% el riesgo de presentar DMG (OR= 1,18; IC 95%: 1,01-1,35; $p < 0,001$)²³. Por otro lado, parece existir una relación inversa y dosis dependiente entre los niveles de 25OHD y

el riesgo de parto pretérmino (PPT). Niveles inferiores a 30 ng/ml, determinados antes de las 32-34 semanas de gestación, se han asociado a un incremento del riesgo de PPT de un 83%²⁴.

En lo que respecta a la salud del recién nacido, en un metaanálisis publicado recientemente y en el que se incluyeron 54 estudios, los hijos de las madres con deficiencia grave de vitamina D (< 12 ng/ml) presentaron peores resultados antropométricos con menor peso al nacer [diferencia media (DM) -87,82 g; IC 95%: -119,73, -55,91 g], perímetro cefálico (DM -0,19 cm; IC 95%: -0,32, -0,06 cm) y un riesgo incrementado del 59% de presentar niños pequeños para la edad gestacional (PEG). Niveles inferiores a 20 ng/ml también se asociaron a un mayor riesgo de PEG. Sin embargo, valores \geq 30 ng/ml no se relacionaron con la presencia de PEG ni el peso al nacimiento²¹.

Por último, y en consonancia con los efectos pleiotrópicos de la vitamina D, bajas concentraciones de 25OHD durante el embarazo también se han relacionado con efectos adversos menos clásicos. En este sentido, los hijos de madres con insuficiencia de vitamina D tuvieron puntuaciones más bajas en las pruebas de desarrollo mental (DM -1,12 puntos; IC 95%: -1,82, -0,42 puntos) y del lenguaje (DM -0,35 puntos; IC 95%: -1,00, 0,31 puntos)²⁰. A su vez, en un grupo australiano de mujeres asmáticas, niveles inferiores a 30 ng/ml se asociaron a un incremento del riesgo de enfermedades respiratorias en los descendientes durante el primer año de nacimiento²⁵.

En resumen, bajas concentraciones séricas de 25OHD en mujeres gestantes están relacionadas con múltiples complicaciones materno-fetales, pero la utilidad de los suplementos sobre estas complicaciones es tema de debate. Se han publicado múltiples estudios aleatorizados que incluyen pacientes gestantes suplementadas con vitamina D, pero la mayoría con insuficiente cantidad de pacientes, de baja calidad metodológica y muy heterogéneos en cuanto a la dosis de vitamina D utilizada, el momento de la gestación en que se administró el suplemento, los niveles de 25OHD plasmática y los efectos evaluados^{26,27}.

Efectos de la suplementación con vitamina D

En un metaanálisis realizado recientemente por la *Cochrane Database* encuentran que la utilización de suplementos de vitamina D durante la gestación probablemente reduciría el riesgo de preeclampsia (RR: 0,48; IC 95%: 0,30-0,79), pero en el metaanálisis solamente se pudieron incluir 4 estudios de calidad con un total de solo 499 mujeres incluidas. Los suplementos de vitamina D también podrían reducir el riesgo de DMG (RR 0,51; IC 95%: 0,27-0,97) pero nuevamente solo se pudieron evaluar 4 estudios de calidad con solamente 446 mujeres. En el mismo metaanálisis encontraron que los suplementos de vitamina D podrían reducir el riesgo fetal de bajo peso al nacer (< 2500 g) con un RR de 0,55 (IC 95%: 0,35-0,87) pero evaluando solamente 5 estudios de calidad con 697 mujeres^{25,26}. Otro estudio que incluyó 1134 mujeres mostró una disminución del riesgo de hemorragia grave posparto (RR 0,68; IC 95%: 0,51-0,91) en las mujeres suplementadas con vitamina D²⁶.

En cuanto a los efectos a largo plazo de los suplementos de vitamina D, el metaanálisis de Roth et al. demostró una reducción del riesgo de asma y sibilancias en los niños hasta los 3 años de edad (RR 0,81; IC 95%: 0,67-0,98) aunque fue realizado con solo 2 estudios con un total de 1387 mujeres^{18,28}. La suplementación de vitamina D y calcio en forma conjunta estaría relacionada con la reducción del riesgo de preeclampsia (RR: 0,5; IC 95%: 0,32-0,78), similar a lo que ocurre al administrar la vitamina D en forma aislada pero también se relaciona con aumento del riesgo de parto pretérmino (RR: 1,52; IC 95%: 1,01-2,28)^{26,27}.

La dosis óptima de vitamina D durante la gestación aún no se encuentra definida y varía entre las distintas sociedades, pero debería ser la suficiente para mantener concentraciones séricas de 25OHD mayores de 20 ng/dl²⁹. La mayoría de los estudios en mujeres gestantes utilizan vitamina D3 (colecalfiferol) como suplemento con dosis que varían entre 200 UI/día y 7500 UI, con una media de 2000 UI/día^{30,31}. No existen datos disponibles sobre la utilización de calcifediol en mujeres gestantes, aunque los suplementos con vitamina D impresionan de ser seguros para su utilización durante la gestación³². En mujeres bajo tratamiento previo al embarazo por causas como la cirugía de la obesidad, mantener calcifediol podría ser una opción aunque no hay estudios al respecto.

Recomendaciones

- Recomendamos mantener los niveles de 25OHD durante el embarazo por encima de 20 ng/dl (1 \oplus 000).
- Sugerimos que la suplementación de 25OHD se realice con vitamina D3 (colecalfiferol) (2 \oplus 000).
- Sugerimos utilizar una dosis de vitamina D3 en casos deficitarios entre 1500-2000 UI diarias (2 \oplus 000).

Hiperparatiroidismo primario

Generalidades

El hiperparatiroidismo primario (HPP) en el embarazo y lactancia es raro. Tiene una incidencia estimada de 8 por cada 100.000 habitantes en mujeres en edad fértil³³ y del 0,05-1,4% durante el embarazo³⁴.

Existen pocos trabajos centrados en las consecuencias del HPP sobre la fertilidad y complicaciones durante el embarazo y lactancia. En un gran estudio poblacional de 1057 mujeres en edad fértil con HPP no se encontraron diferencias en número de embarazos, abortos, nacimientos vivos, Apgar, longitud y peso del recién nacido; incluso en el último año antes del diagnóstico, comparado con controles sanos³⁵. En el estudio de Rigg J et al., la duración del embarazo fue menor en el grupo de HPP que en controles, lo que se relacionó con más partos por cesárea para interrumpir el embarazo temprano, y así permitir la evaluación diagnóstica de la madre³³. En distintos estudios no se vieron diferencias en las complicaciones obstétricas^{34,35}.

Los datos sobre la incidencia de abortos en pacientes con HPP son contradictorios^{34,35}, aunque hay estudios en los que los abortos son más frecuentes en mujeres con antecedente

de aborto previo y niveles de calcio más elevados. En este sentido, si la paciente ha tenido abortos de repetición se puede plantear cirugía previa al embarazo³⁶.

En cuanto a los síntomas, el HPP durante el embarazo y lactancia suele ser asintomático y leve, sobre todo durante la gestación^{34,37}. Hay descritas algunas complicaciones graves raras: hipercalcemia sobre todo en mujeres con hiperémesis, cólicos nefríticos³⁸, pancreatitis aguda, eventos cardiovasculares y úlceras gástricas o duodenales³⁹.

A nivel clínico es de suma importancia realizar un diagnóstico diferencial con la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). El aumento de la absorción de calcio durante el embarazo produce hipercalcemia fisiológica, lo que puede afectar la diferenciación bioquímica de HHF e HPP leve siendo una opción demorar el diagnóstico si es posible al posparto⁴⁰. Es fundamental para evitar exploraciones innecesarias del cuello y riesgos asociados. Hay más de 100 mutaciones en el gen del sensor de calcio (CaSR). Hay casos raros de carcinomas paratiroides en los que hay que sospechar mutaciones CDC73⁴¹. También hay que tener en cuenta que el HPP puede ocurrir como parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 y 2A, HPP familiar asociado a tumor mandibular o HPP familiar. Lo más importante en este caso para el diagnóstico es la historia familiar⁴⁰.

Para el diagnóstico la gammagrafía solo debe hacerse en casos muy seleccionados; se recomienda mantener la ecografía como prueba diagnóstica de elección. El manejo terapéutico es conservador en la mayoría de los casos. Si la cirugía fuese necesaria considerando los criterios de tratamiento definitivo de pacientes no gestantes, esta es segura en manos expertas, con las mismas complicaciones que fuera del embarazo y preferiblemente en el segundo trimestre. Es el único tratamiento curativo en mujeres sintomáticas³⁴. Como tratamiento médico se puede usar el cinacalcet⁴¹. El fármaco ha sido clasificado como categoría C, es decir, los estudios en modelos animales han mostrado un efecto adverso en el feto y no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos; sin embargo, los beneficios potenciales podrían justificar el uso del fármaco en mujeres embarazadas con hipercalcemia sintomática⁴¹. En los pocos estudios disponibles se ha administrado durante todo el embarazo o solamente durante unas pocas semanas con dosis variables entre 15 mg/día a 240 mg/día. Sin embargo, el fármaco fue mal tolerado debido a las náuseas, y en ninguno de los casos se logró la normalización del calcio sérico materno durante el embarazo. Los bisfosfonatos deben restringirse a casos en los que la vida de la paciente esté en riesgo³⁵. En el caso de déficit de vitamina D, se puede suplementar, y suspender los suplementos de calcio. En el neonato hay que considerar el riesgo de hipocalcemia al estar suprimidas las glándulas paratiroides fetales³⁶.

Recomendaciones

- Sugerimos considerar la cirugía en las pacientes que hayan tenido abortos de repetición previo al embarazo (2⊕000).

- Recomendamos realizar un adecuado diagnóstico diferencial para evitar tratamientos y exploraciones innecesarias (1⊕⊕00).
- Recomendamos el seguimiento médico en la mayoría de los casos usando la ecografía como prueba diagnóstica de elección (1⊕⊕⊕0).
- Sugerimos que, si es imprescindible, se plantee la cirugía en el segundo trimestre; o como última alternativa y en caso de hipercalcemia sintomática cinacalcet o calcitonina (2⊕000).
- Recomendamos restringir los bisfosfonatos a casos en los que la vida de la paciente esté en riesgo (1⊕⊕⊕0).

Hipoparatiroidismo crónico

Generalidades

El hipoparatiroidismo es una entidad poco frecuente que puede tener importantes implicaciones en el embarazo. Los cambios fisiológicos gestacionales pueden afectar de forma marcada al control de hipoparatiroidismo y requieren monitorización frecuente para evitar la hipo- o hipercalcemia. Estos cambios pueden afectar al desarrollo esquelético y de la paratiroides fetal y aumentar la morbilidad del feto y la madre.

El manejo del hipoparatiroidismo en la gestación no ha sido estudiado sistemáticamente y los datos proceden de series de casos. Los cambios fisiológicos mencionados pueden disminuir las necesidades de suplementación de calcio y calcitriol durante la gestación y la lactancia, sin embargo, se han descrito casos de incremento en las necesidades, por lo que no hay un patrón único y los ajustes deben hacerse de forma individualizada^{42,43} haciéndose necesaria una monitorización estrecha, con objetivo de mantener la calcemia en el límite inferior de la normalidad⁴². Debido a las fluctuaciones de PTHrP se teoriza sobre dos momentos especialmente vulnerables a los cambios de calcemia: el posparto inmediato y el final de la lactancia⁴⁴.

De forma fisiológica, la placenta protege al feto de la hipocalcemia y la hipocalcemia fetal únicamente ocurre cuando la madre presenta niveles de calcio gravemente disminuidos. La hipocalcemia fetal estimula a las paratiroides fetales⁴⁵ que desmineralizan el esqueleto fetal y en casos extremos puede incluso producir partos pretérmino y abortos, por lo que resulta indispensable hacer seguimiento inmediato del recién nacido⁴³.

Respecto al tratamiento con calcitriol, no existe evidencia que sugiera que la vitamina D es teratógena pese a los datos de estenosis supraauricular aórtica en fetos de conejas sometidas a dosis orales tóxicas de vitamina D. Su uso en el embarazo se restringe a cuando los beneficios superan los riesgos. En mujeres lactantes se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de calcio sérico en las madres y los lactantes.

Recomendaciones

- Recomendamos monitorización estrecha de los niveles plasmáticos de calcio: cada 3-4 semanas durante la

gestación y tras hacer ajuste, revisar tras 1-2 semanas (1⊕000).

- Sugerimos mantener los niveles de calcio en el límite inferior de la normalidad (2⊕000).
- Recomendamos considerar a las mujeres con hipoparatiroidismo y gestación como embarazo de riesgo, así como valoración neonatal inmediata por pediatría (1⊕000).
- Recomendamos suspender el tratamiento con tiazidas (1⊕⊕⊕0).
- No hay datos relativos al uso de análogos de PTH en mujeres embarazadas con hipoparatiroidismo, por lo que recomendamos suspender el tratamiento con análogo de PTH (1⊕000).
- Recomendamos monitorización estrecha de calcemia en periparto y al inicio de la lactancia (al menos, semanal) (1⊕000).
- Recomendamos monitorización estrecha al finalizar la lactancia (1⊕000).

Fármacos en el embarazo y la lactancia

Suplementos de calcio

En la actualidad no tenemos datos para aconsejar la suplementación universal con calcio durante el embarazo. Se aconseja una ingesta de calcio de 1000 mg/día, igual que en la mujer en edad reproductiva no gestante⁴⁶. La evidencia reciente sugiere que las mujeres con una ingesta baja de calcio (menor de 600 mg/día) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo. Actualmente, la OMS recomienda la suplementación con 1,5-2,0 g/día de calcio durante el embarazo para mujeres con alto riesgo de osteoporosis o fracturas por fragilidad y/o mujeres con baja ingesta de calcio en la dieta⁴⁷. La calidad de la evidencia es baja para otros desenlaces y los resultados deben interpretarse con precaución.

Suplementos de vitamina D

La deficiencia materna de vitamina D se ha asociado con raquitismo neonatal⁴⁸, así como con múltiples resultados adversos del embarazo incluyendo diabetes gestacional y preeclampsia⁴⁹.

Las recomendaciones sobre la administración de vitamina D a las embarazadas son variables según las instituciones. La ingesta recomendada por la OMS es de 200 UI/día, mientras que el Instituto de Medicina de los Estados Unidos recomienda 600 UI/día⁵⁰. Una revisión sistemática reciente de la base de datos Cochrane señala que la administración de suplementos a embarazadas con dosis de vitamina D mayores que las recomendadas podría reducir el riesgo de diabetes gestacional. El efecto sobre otros desenlaces podría ser escaso o nulo²⁷. La administración de suplementos de vitamina D parece ser segura con un número muy bajo de eventos adversos.

En general, prevenir y tratar la deficiencia de vitamina D durante el embarazo es importante para optimizar la salud ósea materna y fetal y para apoyar el crecimiento fetal, pero la evidencia es limitada para mejorar otros resultados

del embarazo⁴⁹. Son necesarios más ensayos aleatorizados rigurosos, de alta calidad y más amplios para evaluar los diferentes regímenes de administración de suplementos de vitamina D durante el embarazo.

Bisfosfonatos

La mayoría de la bibliografía sobre el uso de bisfosfonatos en humanos no reporta eventos adversos graves en el feto y la madre. Sin embargo, se han publicado algunos estudios que muestran disminución de edad gestacional, bajo peso neonatal, hipocalcemia transitoria en los recién nacidos y casos muy raros de abortos espontáneos y anomalías congénitas⁵¹.

En 2018, se publicaron datos del Centro de Referencia Francés de Agentes Teratogénicos que incluyeron mujeres que recibieron bisfosfonatos en las 6 semanas antes o durante el embarazo y tenían enfermedades sistémicas (n=23) u óseas (n=13)⁵². No hubo diferencia en la tasa de malformaciones congénitas, pero la tasa de complicaciones neonatales fue más alta para los casos que los controles. Las complicaciones incluyeron: arritmias cardíacas, infección materno-fetal, sufrimiento fetal agudo, policitemia y trombocitopenia. En las mujeres con enfermedades sistémicas la tasa de nacidos vivos fue menor en comparación con los controles sanos (80% frente a 100%). En conjunto, las recomendaciones actuales proponen como medida de seguridad que no se debe iniciar el tratamiento con bisfosfonatos si una mujer está planeando un embarazo en los próximos 12 meses⁷.

Denosumab

Los efectos de denosumab en el desarrollo materno y fetal en humanos no están claros y se ha sugerido evitar la concepción durante al menos 6 meses después de la última inyección del fármaco⁵³.

En monos *cynomolgus*, que estuvieron expuestos a denosumab en el útero, se han descrito diferentes defectos congénitos que incluyen: displasia dental, acortamiento de los huesos, reducción del grosor cortical y disminución de la resistencia máxima en la diáfisis del fémur. Otras características óseas que se asemejaban a un fenotipo osteoporótico fueron parcialmente reversibles⁵⁴.

Teriparatida

No hay estudios sobre los efectos en el feto del tratamiento con teriparatida en mujeres gestantes. Existen casos descritos de mujeres con osteoporosis grave durante el embarazo que fueron tratadas tras el parto, suprimiendo la lactancia con resultados favorables⁵⁵.

Recomendaciones

- Recomendamos administrar suplementos de calcio y vitamina D en mujeres gestantes que no alcanzan los requerimientos establecidos (1⊕⊕00).

- Recomendamos no utilizar bisfosfonatos, denosumab y teriparatida durante el embarazo porque su seguridad no está establecida (1⊕⊕00).

Conclusiones

Los cambios adaptativos del metabolismo cálcico y óseo en el embarazo y la lactancia son silentes y no se suelen asociar a consecuencias adversas a largo plazo. La osteoporosis y fracturas por fragilidad son excepcionales y el tratamiento médico está contraindicado salvo los suplementos de calcio y vitamina D. Por otro lado, la suplementación con vitamina D durante el embarazo y la lactancia por encima de las dosis recomendadas no ha demostrado beneficios adicionales evidentes. Sobre el HPP, suele ser leve y puede mantenerse en observación salvo en casos graves donde la cirugía es preferible durante el segundo trimestre. En el hipoparatiroidismo se requiere una monitorización frecuente de los niveles de calcio para el ajuste terapéutico y mantener la normocalcemia. Por último, los suplementos de calcio y vitamina D son seguros en el embarazo y la lactancia mientras que los fármacos antiosteoporóticos están contraindicados.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés relevantes para esta actividad. No se ha recibido financiación para la preparación de este documento.

Bibliografía

- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>.
- Kovacs CS, Kronenberg HM. Pregnancy and lactation. En: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Ninth Edition. 2019. p. 147–54, <http://dx.doi.org/10.1002/9781119266594.ch20>.
- Kovacs CS. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium, and lactation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21:468–75, <http://dx.doi.org/10.1097/MED.000000000000102>.
- Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci*. 1998;94:405–12, <http://dx.doi.org/10.1042/cs0940405>.
- Gehlen M, Lazarescu AD, Hinz C, Schwarz-Eywill M, Pfeifer M, Balasingam S, et al. Long-term outcome of patients with pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) with a particular focus on quality of life. *Clin Rheumatol*. 2019;38:3575–83, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04758-0>.
- Butscheidt S, Delsmann A, Rolvien T, Barvencik F, Al-Bughaili M, Mundlos S, et al. Mutational analysis uncovers monogenic bone disorders in women with pregnancy-associated osteoporosis: three novel mutations in LRP5, COL1A1, and COL1A2. *Osteoporos Int*. 2018;29:1643–51, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4499-4>.
- Langdahl BL. Osteoporosis in premenopausal women. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:410–5, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000400>.
- Cohen A, Kamanda-Kossef M, Dempster DW, Zhou H, Müller R, Goff E, et al. Women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) have low bone remodeling rates at the tissue level. *J Bone Miner Res*. 2019;34:1552–61, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3750>.
- Laroche M, Talibart M, Cormier C, Roux C, Guggenbuhl P, Degboe Y. Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature. *Osteoporos Int*. 2017;28:3135–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4165-2>.
- Sanz-Salvador L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, Cano A. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R53–65, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0424>.
- Kasahara K, Kita N, Kawasaki T, Morisaki S, Yomo H, Murakami T. Bilateral femoral neck fractures resulting from pregnancy-associated osteoporosis showed bone marrow edema on magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:1067–70, <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13313>.
- Thanasis N, Kollia G, Gkiliatis J, Decavalas G, Adonakis G. Bilateral transient osteoporosis of the hip in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38:415–6, <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2017.1352571>.
- Li L, Zhang J, Gao P, Lv F, Song Y, Chang X, et al. Clinical characteristics and bisphosphonates treatment of rare pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 2018;37:3141–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4185-0>.
- Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review. *Osteoporos Int*. 2019;30:939–48, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-04842-w>.
- Choe EY, Song JE, Park KH, Seok H, Lee EJ, Lim S-K, et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *J Bone Miner Metab*. 2012;30:596–601, <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-011-0334-0>.
- Hong N, Rhee Y. Comparison of efficacy of pharmacologic treatments in pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2019;17:86–93.
- Harold JA, Isaacson E, Palatnik A. Femoral fracture in pregnancy: a case series and review of clinical management. *Int J Womens Health*. 2019;11:267–71, <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S198345>.
- Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: a review of clinical data. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:2241, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15102241>.
- Rodríguez-Dehli AC, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. Prevalence of vitamin d deficiency and insufficiency and associated factors in pregnant women of northern Spain. *Nutr Hosp*. 2015;31:1633–40, <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.4.8448>.
- Rodríguez A, Santa Marina L, Jimenez AM, Espluges A, Ballester F, Espada M, et al. Vitamin D status in pregnancy and determinants in a Southern European Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30:217–28, <http://dx.doi.org/10.1111/ppe.12281>.
- Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arijia V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:36–53, <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0373-x>.
- Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi SAY, Abbaszadeh S, Shahsavvar F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated

- meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57:241–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.02.013>.
23. Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi SF, Shirzadpour E, Moayeri A. Effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:7, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00007>.
 24. Amegah AK, Klever MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One.* 2017;12, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173605>, e0173605.
 25. Jensen ME, Murphy VE, Gibson PG, Mattes J, Camargo CA Jr. Vitamin D status in pregnant women with asthma and its association with adverse respiratory outcomes during infancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:1820–5, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1419176>.
 26. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>. CD008873.
 27. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013446>. CD013446.
 28. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: State of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2017;359:j5237, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5237>.
 29. IOM (Institute of Medicine). 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. p. 260–2.
 30. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1153–8, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2601>.
 31. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 Suppl. 1:7–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>.
 32. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172:635–45, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302>.
 33. Rigg J, Gilberston E, Barret HL, Britten FL, Lust K. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: maternofetal outcomes at a quaternary referral obstetric hospital, 2000 through 2015. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:721–9, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01104>.
 34. Leere JS, Vestergaard P. Calcium metabolic disorders in pregnancy: Primary hyperparathyroidism, pregnancy-induced osteoporosis, and vitamin D deficiency in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin D Am.* 2019;48:643–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.007>.
 35. Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:104–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03495.x>.
 36. Diaz-Soto G, Linglart A, Sénat MV, Kamenicky P, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Endocrine.* 2013;44:591–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-013-9980-4>.
 37. Leere JS, Karmishort J, Robaczny M, Vestergaard P. Contemporary medical management of primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:1–11, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2017.00079>.
 38. Starup-Linde J, Waldhaver E, Rodighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism associations with biochemical variable. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:1093–100, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0032>.
 39. Han ES, Fritton K, Bacon P, Slodzinski M, Argani C. Preterm parturient with polyhydramnios and pancreatitis primary presentation of hyperparathyroidism. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2091082>, 2091082.
 40. Gehlert J, Morton A. Hypercalcemia during pregnancy: Review of maternal and fetal complications, investigations, and management. *Obstetric Med.* 2019;12:175–9, <http://dx.doi.org/10.1177/1753495X18799569>.
 41. Rubin MR, Silveberg SJ. Use of cinacalcet and 99mTc-sestamibi imaging during pregnancy. *J Endocr Soc.* 2017;1:1156–9, <http://dx.doi.org/10.1210/js.2017-00308>.
 42. Khan A, Clarke B, Rejnmark L, Brandi ML. Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *Eur J Endocrinol.* 2019;180:R37–44, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0541>.
 43. Hartogsohn AR, Khan A, Kjærslu LF, Sikjaer T, Hussain S, Rejnmark L. Changes in treatment needs of hypoparathyroidism during pregnancy and lactation: A case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93:261–8, <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14212>.
 44. Durst R, Meirovitz A, Gross D, Kolker O, Muszkat M. Post-partum hypocalcemia: Idiopathic hypoparathyroidism manifested early in lactation. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:561–3, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03345501>.
 45. Landing BH, Kamoshita S. Congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 1970;77:842–7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(70\)80245-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(70)80245-1).
 46. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. p. 1344.
 47. WHO. Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2013.
 48. Kontic-Vucinic O, Sulovic N, Radunovic N. Micronutrients in women's reproductive health: II. Minerals and trace elements. *Int J Fertil Womens Med.* 2006;51:116–24.
 49. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f1169>.
 50. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: an overview of recent evidence. *Nutrients.* 2019;11:443, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11020443>.
 51. Pepe J, Body JJ, Hadji P, McCloskey E, Meier C, Obermayer-Pietsch B, et al. Osteoporosis in premenopausal women: a clinical narrative review by the ECTS and the IOF. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dga306, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dga306>.
 52. Sokal A, Elephant E, Leturcq T, Beghin D, Mariette X, Seror R. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a casecontrol study. *Osteoporos Int.* 2019;30:221–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4672-9>.
 53. Ijuin A, Yoshikata H, Asano R, Tsuburai T, Kikuchi R, Sakakibara H. Teriparatide and denosumab treatment for pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: A case study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56:863–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.028>.

54. Boyce RW, Varela A, Chouinard L, Bussiere JL, Chellman GJ, Ominsky MS, et al. Infant cynomolgus monkeys exposed to denosumab in utero exhibit an osteoclast-poor osteopetrotic like skeletal phenotype at birth and in the early postnatal period. *Bone*. 2014;64:314–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.002>.
55. Cerit ET, Cerit M. A case of pregnancy and lactation associated osteoporosis in the third pregnancy; robust response to teriparatide despite delayed administration. *Bone Rep*. 2020;13:100706, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100706>.