

Coordinadoras: Dra. Graciela Lewitan – Dra. Claudia Vélez

### **Discutidores**

Dra. María Geller Dra. María Silvia Larroude Dr. Osvaldo Messina

Dra. Carolina Robin Dra. Mónica Saavedra Dra. Fabiana Subies

Dra. Lila Urzich

El objetivo de esta mesa de discusión ha sido analizar las dudas que pueden presentarse al tener como paciente a una mujer joven respecto de su salud ósea cuando concurre a su control ginecológico. Con la ayuda de expertos nos hemos planteado preguntas e intentado dar algunas respuestas.

Tenemos conocimiento de los cambios socioculturales que transita la mujer desde la mitad del siglo pasado hasta nuestros días. Dentro de esos cambios enumeramos algunos tales como el estudio, el compromiso laboral, el cuidado de la piel, las dietas, el consumo de tabaco, alcohol y cafeína, el ejercicio físico, el sobrepeso, la desnutrición, la infertilidad; nos cuestionamos si ante estas situaciones el ginecólogo general, así como el médico de cabecera en contacto con este grupo etario, debería intervenir de alguna manera a fin de realizar algún tipo de prevención en la salud ósea.

Las preguntas efectuadas pueden resultar básicas pero son importantes ya que consideramos que la mayoría de los ginecólogos generales no cuenta con las herramientas necesarias para responderlas, sobre todo, para la práctica diaria en la prevención de la salud ósea, un tema relativamente nuevo y poco conocido.

#### Convocamos a los expertos a responder las siguientes preguntas:

- 1- Considerando los cambios socioculturales que enfrentan las adolescentes (alimentación, exposición solar, actividad física y ritmo de sueño) ¿solicitaría estudios del metabolismo fosfocálcico en la mujer joven?
- 2- ¿Cuáles son las enfermedades menos conocidas a tener en cuenta por la posibilidad de generar osteopenia en mujeres jóvenes?
- 3- Teniendo en cuenta la menor exposición solar crónica, ¿sugeriría la suplementación metódica con Vit D?
- **4-** En una mujer joven con hipovitaminosis D, ¿corresponde investigar una alteración en el metabolismo fosfocálcico o la presencia de osteopenia?
- 5- Frente a la sospecha de osteopenia en una mujer joven, ¿cómo considera que debe ser su correcta evaluación?
- 6- ¿Los tratamientos de fertilidad podrían incidir negativamente en el metabolismo fosfocálcico? ¿Qué prevención podría ofrecerse?



### 1- Considerando los cambios socioculturales que enfrentan las adolescentes (alimentación, exposición solar, actividad física y ritmo de sueño) ¿solicitaría estudios del metabolismo fosfocálcico en la mujer joven?

En el análisis de la primera pregunta destacamos que la mujer urbana ha perdido horas de sueño con alteración de los patrones, destacando a las adolescentes que realizan mucha actividad nocturna y descansan durante el día, con ritmos cambiantes, también resaltamos la menor exposición solar debido a múltiples razones. Entre ellos: el aumento de incidencia de sobrepeso y de trastornos alimentarios o desnutrición, el consumo de alcohol, tabaco y cafeína, la disminución o el exceso de actividad física. La alimentación es muchas veces deficiente en nutrientes favorables al hueso ya sea en cantidad o calidad. El consumo promedio de calcio en mujeres de 20 a 84 años es de 613,70 mg por día, cuando lo aconsejable es al menos 1000 mg. Como la leche y el yogur son generalmente sustituidos por gaseosas, jugos comerciales y bebidas de soja, en especial por niños y adolescentes, no se está cubriendo la cantidad de calcio necesaria para llegar a la adultez sin problemas óseos

No tomamos en cuenta a mujeres con alguna patología de base sino a aquella que concurre por un mero control en salud.

En nuestro grupo de trabajo las opiniones fueron divididas y el 50% consideró que NO era necesario evaluarlas mientras que el 30% consideró necesaria la evaluación de este grupo en tanto que un 20% manifestó no poder expedirse al respecto, creyendo conveniente que esta duda fuera respondida por endocrinólogos infanto-juveniles.

Según la siguiente bibliografía referida:

- •Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011
- •Ref. NHANES III 2002-2004 35% MUJERES CON <20ng/ml VIT D

Entre los que consideraron pertinente el screening, aclararon que si bien no existe una evidencia sólida que lo justifique, se lo debería tener presente y realizarlo en grupos de riesgo ya que, si nos enfocamos en la población de mujeres entre 20 y 49 años estudiadas en NHANES 2002-2004, el 35 % presentaron niveles de 250HD < 20 ng/ml, comparativamente menores a los niveles hallados en NHANES 1988-1994 por lo que parece que ya sea debido a los cambios en la dinámica social u otras razones, hay una disminución en la concentración de vitamina D dentro del grupo de mujeres jóvenes.

Notamos que nuestro grupo de tarea tomó como eje de las respuestas a la vitamina D y no es una sorpresa ya que actualmente es la gran protagonista en el metabolismo fosfocálcico y con un rol muy amplio en la salud. La vitamina D tiene una acción en diversos sistemas además del conocido sobre el metabolismo óseo, se conoce su acción sobre el sistema cardiovascular, el desarrollo neurológico, la Inmunomodulación y la regulación del crecimiento celular.

En el compartimiento óseo, la vitamina D está vinculada a:

Disminución de la reabsorción ósea inducida por PTH Aumento de la formación de hueso cortical Disminución de la porosidad cortical Aumento en el número y actividad de los fibroblastos Aumento de la resistencia ósea Promoción de la reparación de microfracturas

Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H. y col. Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 96: 1911-30, 2011.

Looker A, Pfeiffer C, Lacher D, Schleicher R, Picciano M, Yetley E. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. Am J Clin Nutr 88:1519-27, 2008.

Sánchez A. Vitamina D. Actualización. Rev Med Rosario 76:70-87, 2010

### 2- ¿Cuáles son las enfermedades menos conocidas a tener en cuenta por la posibilidad de generar osteopenia en mujeres jóvenes?

La consigna en esta pregunta fue que nuestros expertos nos advirtieran qué enfermedades o tratamientos deberíamos tener en cuenta, excluyendo las patologías más obvias que advierte el ginecólogo como por ejemplo, una amenorrea.

El listado de enfermedades a tener en cuenta fue sorprendentemente extenso con algunas patologías sumamente frecuentes y otras no tanto pero además nos aportaron un listado de drogas que podrían ser causantes de osteopenia.

Según los expertos convocados y la bibliografía consultada, las siguientes enfermedades que pueden vincularse con osteopenia:

Linfomas

Trasplantes

Artritis reumatoidea
Lupus Eritematoso Sistémico
Trastornos Alimentarios
Hiperparatiroidismo
Esclerosis múltiple
Parkinson
Hepatopatías
Diabetes
Hipertiroidismo
Bypass gástrico

Obesidad

Asma Síndromes de malabsorción Enfermedad de Gaucher Hemocromatosis Galactosemia

Enfermedades de almacenamiento de glucógeno Sindrome de Marfan Enfermedad de Duchene

Las siguientes drogas que pueden vincularse con osteopenia:

Anticoncepción con DMPA-Inhibidores de bomba de protones Heparina Ketoconazol

Anticonvulsivantes Drogas antiretrovirales Glucocorticoides Inhibidores de la aromatasa

De acuerdo al trabajo de Mirza y col., podemos agregar otras drogas como análogos de GNRH, hormonas tiroideas, inhibidores de aromatasa, drogas antidepresivas, diuréticos, drogas con acción sobre tracto gastrointestinal.

Considerando la importancia de la Vit D en tantas patologías, se nos ocurrió también indagar sobre la acción de la misma en el síndrome de ovario poliquístico (SOP) que es la patología endocrinológica más frecuentemente observada en este grupo etario. Nos preguntamos si podíamos encontrar alguna relación entre la hipovitaminosis D y el SOP. La vitamina D tendría una actividad beneficiosa sobre la inflamación endotelial y el síndrome metabólico y de alguna manera se propone como una forma de mejorar la disfunción ovulatoria. Aunque los trabajos analizados tienen un escaso número de pacientes estudiadas, entendemos que se está investigando y debemos tener presente. Sobre la insulinorresistencia y la glucemia también se está investigando, se exponen algunos beneficios pero esto no es categórico.

Mirza M., Canalis E., Secondary osteoporosis pathophysiology and mangement. Eur J of endocrinology, 2015 Sep; 173(3):R131-51. doi: 10. Raja-Kahn et al. High-dose Vitamin D Supplementation and Measures of Insulin Sensitivity in Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized Controlled Pilot Trial, Fertil Ster 2014, june: 101

### 3- Teniendo en cuenta la menor exposición solar crónica, ¿sugeriría la suplementación metódica con Vit D?

Ante esta propuesta, las opiniones también fueron divididas. En este caso, el 50% de los participantes opinó que debía hacerse y entre ellos algunos coincidieron en que debía administrarse en los meses de otoño e invierno solamente mientras que el otro 50% opinó que no debería suplementarse, excepto ante antecedentes importantes, acentuando la importancia de una adecuada anamnesis que incluya dieta, exposición solar, ejercicio físico, evaluando sobrepeso u obesidad y color de la piel ya que la piel oscura tiene predisposición a menor concentración sérica de Vit D.

Ref. Guía Práctica de FASEN, Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D, 2013.

En un estudio realizado en jóvenes (varones y mujeres) con una edad promedio de 29 años que viven en Buenos Aires, se evidenció que al final del invierno las concentraciones de Vit D en promedio era de 17,1 ng/ml estando el 70% por debajo de los 20ng/ml mientras que durante el verano la mayoría tenía niveles óptimo y sólo el 15,6% estaba por debajo de los 20 ng/ml.

Fassi J, Russo Picasso M, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. Medicina (B Aires) 63:215-20, 2003

Otro estudio realizado con hombres y mujeres que habitan en la ciudad de Buenos Aires con edades entre 24 y 52 años demostró que en muchos (63%) los niveles de vitamina D al final del invierno eran menores a 20 ng/ml.

Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen C. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variation]. Medicina (B Aires) 47:268-72, 1987

4- Teniendo en cuenta la posibilidad de hipovitaminosis y si contamos con la ventaja de corroborar que una mujer tiene una hipovitaminosis D crónica preguntamos lo siguiente: En una mujer joven con hipovitaminosis D, ¿corresponde investigar alguna alteración en el metabolismo fosfocálcico o la presencia de osteopenia?

Esta pregunta obtuvo muy variadas respuestas:

20% respondió que sería necesario investigar y lo haría con DMO (densitometría ósea) y estudio del metabolismo fosfocálcico

40% respondió que NO debería investigarse

20% opinó que la investigación debería ser selectiva

20% no respondió

NO hemos arribado a ninguna conclusión en este tema.

### 5- De la pregunta anterior se desprende la siguiente pregunta: Frente a la sospecha de osteopenia en una mujer joven, ¿cómo considera que debe ser su correcta evaluación?

Esta pregunta fue respondida casi unánimemente sugiriendo que:

- •Es fundamental la historia clínica completa personal y familiar
- Todos acuerdan con la solicitud de una densitometría ósea (DMO)
- Además, 50% consideran que es necesaria la investigación del metabolismo fosfocálcico, el dosaje de vitamina D, fosfatasa alcalina ósea y parathormona.

En un interesante trabajo de Abraham se detalla cómo investigar la salud ósea en mujeres premenopáusicas:

Evaluación inicial del laboratorio	Evaluación adicional del laboratorio
Hemograma completo	Estradiol, LH, FSH, prolactina
Glucosa	PTH, 1,25 dihidroxiVit D 24 hs
Urea, creatinina	Cortisol libre urinario 24 hs
Calcemia, Fosfatemia	Ferremia, ferritina
Albúmina	VIH test
Hepatograma	Atc Antitransglutaminasa Ig A
lonograma	Electroforesis sérica
TSH	B Crosslaps
25 HO vitamina D	Osteocalcina
Calciuria/ creatininuria 24 hs	lg A

<sup>•</sup> Abraham A. et al., Laboratory Evaluation Premenopausal Bone Health: Osteoporosis in Premenopausal Women, Clin Obstet Gynecol, 2013, Dec 56(4):722-9.

6- Con esta última pregunta intentamos relacionar alteraciones del metabolismo fosfocálcico con infertilidad: ¿Los tratamientos de fertilidad podrían incidir negativamente en el metabolismo fosfocálcico? ¿Qué prevención podría ofrecerse?

También recibimos opiniones diversas:

20% consideró que los tratamientos de fertilidad no tendrían influencia en los valores de vit D.

60 % respondió que no sabe responder acabadamente y que es un punto que le corresponde a especialistas en medicina reproductiva.

20% recordó que las pacientes infértiles algunas veces presentan otras patologías que requieren el uso de heparina y que la heparina utilizada a largo plazo puede ser causa de osteopenia; quizás a este grupo de pacientes deberíamos indicar prevención con vitamina D ya que la heparina afecta la diferenciación de precursores osteogénicos y sus efectos se observan a largo plázo con riesgo de fractura después de 6 meses de uso.

•Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM, J Gen Intern Med. 2016 Feb 19

\*Heparin affects human bone marrow stromal cell fate: Fromoting osteogenic and reducing adipogenic differentiation and conversion. Simann M, Schneider V, Le Blanc S, Dotterweich J, Zehe V, Krug M, Jakob F, Schilling T, Schütze N. Bone. 2015 Sep;78:102-13

#### Se arribaron a las siguientes conclusiones:

- El metabolismo fosfocálcico continúa siendo difícil de manejar para el ginecólogo general.
- Existen nuevas situaciones sociales que deberían ser analizadas en profundidad.
- •El tipo de anticonceptivo (dosis de estrógenos y tipo de gestágeno) debe ser elegido teniendo en cuenta los factores de riesgo de la paciente
- Recabar la historia de patologías y de medicación es indispensable.
- •No hay acuerdo en la suplementación metódica con Vit D.
- •La investigación del metabolismo fosfocálcico en mujeres jóvenes con sospecha de osteopenia tendría que ser realizado independientemente de la edad.
- •Si bien todos consideramos que lo mejor que puede hacer una mujer joven es adquirir hábitos saludables, consideramos que existen suficientes razones para que ginecólogos y osteólogos, profundicemos el intercambio de experiencias y acordemos el abordaje ante los cambios socioculturales de las últimas décadas.
- Teniendo en cuenta las respuestas tan variadas, la escasa bibliografía publicada y la importancia del tema, proponemos estudiar entre los que han participado y otros interesados, las variaciones de la vitamina D en mujeres en edad fértil en las distintas patologías.

#### Discusión:

• Con respecto a la vitamina D:

Su suplementación recupera la masa ósea y previene riesgo en las caídas como acciones clásicas. Para las acciones no clásicas, se demostró mejoría solamente en el tratamiento de la esclerosis múltiple y para las embarazadas para evitar la hipertensión arterial o que el recién nacido desarrolle diabetes tipo 1. Para el resto no hay evidencia concreta. Por lo tanto, ¿deberíamos pedir vit D a las mujeres que tengan baja DMO o sistemáticamente a todas las pacientes? ¿con qué objetivo? En mujeres jóvenes hay un trabajo publicado en Medicina de Buenos Aires en el año 2012, donde los resultados fueron obtenidos en una misma población (promedio 30 años), obteniendo los valores en invierno y verano. En esta población pareada, la deficiencia de vitamina D en invierno era del 50% mientras que en verano sólo del 5%. Entonces, ¿estamos viendo un déficit de vitamina D sólo por cambios estacionales que no tienen impacto en la salud?

- •¿Es necesario suplementar los niveles de vitamina D en invierno?
- •¿Cuáles son los riesgos de administrar vitamina D? ¿Aumenta el riesgo de cáncer de mama, de colon y de próstata? Aún están en camino estudios de los cuales obtendremos las respuestas
- ¿Los efectos no clásicos mejoran sólo con la vitamina D diaria, como sostiene Hollys? No hay acuerdo en las sociedades científicas.
- ¿Hay que evaluar la DMO si la paciente presenta niveles de vitamina D sérica menores de 10 ng/ml?
- •¿Cómo estamos midiendo los niveles séricos de vitamina D? ¿Existe relación entre los niveles de PTH y vitamina D?

- •Con respecto a la medición de PTH y vitD no hay una relación directa. La vit D no regula directamente la PTH. El coeficiente de correlación entre PTH y vit D es 0,3. Esto indica que PTH no se regula con vit D. Hoy podemos medir el sustrato de vit D que todos los métodos miden por igual tanto D2 como D3, las dos formas. Todos medimos 25HOVit D total.
- •Hay niveles de corte 30 para Hollys y 40 para Man. También existen pacientes con déficit de vitamina D y PTH normal.
- ¿Está contraindicado el aporte de vitamina D a los pacientes con Litiasis renal?
- •Todos nos fijamos en el aporte de vit D desde la calcemia y la calciuria. No hay que olvidar de evaluar la fosfaturia que provoca la vit D. No está contraindicada la vit D, ya que mejora la calciuria en la mayoría de los casos, pero hay que controlar la fosfaturia.

