

Mesa 3

Menopausia y climaterio

Coordinadores: Dras. Susana Moggia e Isabel Teres.



Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Participantes

Dra. Mabel Martino
Fabiana Sayegh

Gabriela Ruibal
María Inés Tamborenea

El grupo agradece la colaboración de los Dres: Adriana Frigeri, Paula Guido y Felipe Geraci en la preparación y presentación del presente material en el XI Congreso de Saegre.

INTRODUCCIÓN:

Nos hemos enfocado en la revisión de lo que aporta la valoración del metabolismo fosfocálcico en relación con la osteoporosis (OP) debido a que es la enfermedad ósea más común en esta etapa de la vida.

La OP es 2 a 3 veces más frecuente en las mujeres que en los varones, posiblemente porque en ellas se dan dos fases de pérdida ósea. La primera, caracterizada por una pérdida acelerada de masa ósea que se inicia con la menopausia y persiste hasta los 4-8 años posteriores. La segunda es una fase de pérdida más lenta que continuará a lo largo de la vida. En cambio los varones transitan solo una única fase de pérdida ósea lenta, que comienza recién alrededor de los 70 años y se mantiene con el paso de los años. A pesar de la contribución de factores genéticos y nutricionales, tanto la fase de pérdida ósea rápida en las mujeres postmenopáusicas como la lenta entre los varones son principalmente el resultado de la deficiencia de los esteroides sexuales consecuente con la declinación natural de los mismos.

Según las Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la Osteoporosis, realizadas en nuestro país, "tomando las definiciones de osteoporosis y osteopenia de la OMS, en la Argentina una de cada 4 mujeres mayores de 50 años presenta densitometría normal, dos tienen osteopenia y una osteoporosis. Siguiendo las proyecciones antes mencionadas, para el 2025 se estima que habrá 3.3 millones de mujeres mayores de 50 años con osteopenia, y 1.65 millones con OP; cifras que aumentarán a 5.24 y 2.62 millones respectivamente para el año 2050."

Osteoporosis (OP) Definición:

Se considera a la OP como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea con alteración de su fortaleza y aumento del riesgo de fractura³.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Si bien la tasa de fracturas por fragilidad es más alta en los pacientes con OP, el número absoluto de fracturas es mayor en los pacientes osteopénicos⁶⁷. En Estados Unidos de Norteamérica se dan más de 2 millones de fracturas osteoporóticas al año y se espera que este número se incremente en relación con el envejecimiento de la población. Aproximadamente el 40% de mujeres blancas y el 13% de hombres de 50 y más años de edad sufren por lo menos una fractura osteoporótica clínica en la cadera, la muñeca o la columna vertebral a lo largo de su vida⁸⁹.

En la Argentina la Tasa promedio anual de fracturas de cadera es de 298 y 118 cada 100.000 mujeres mayores de 50 y varones respectivamente. Esto implica una relación mujer a varón de 2.5 a 1. De esta manera son más de 34000 fracturas de cadera las que ocurren cada año en esta población, lo que representa un promedio aproximado de 90 fracturas por día¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³.

Para el diagnóstico densitométrico de OP se siguen utilizando los criterios de la clasificación de la OMS de 1994¹⁴, los cuales se basan en comparar los valores de densidad mineral ósea (DMO) del paciente adulto con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y raza (T-score). Tal comparación se expresa mediante unidades de desvío estándar (DE).

Criterios de diagnóstico OP:

- Normal: hasta -1.0 DE
- Osteopenia: inferior a -1.0 y hasta -2.5 DE
- Osteoporosis: inferior a -2.5 DE
- Osteoporosis grave: inferior a -2.5 DE más la presencia de fractura

“En mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años el diagnóstico de osteoporosis puede realizarse si el T-score es menor a -2.5 en raquis lumbar, fémur total o cuello femoral. En algunas circunstancias puede utilizarse el radio 33%⁴.”

La DMO por sí sola no predice el riesgo de fractura, dado que un gran número de fracturas ocurren en pacientes con osteopenia, así que se han desarrollado distintas estrategias para poder predecir en forma más precisa el riesgo de fractura de un individuo. Entre ellas contamos con los factores de riesgo clínicos (algoritmo FRAX), el cálculo del puntaje óseo trabecular (en inglés: Trabecular Bone Score) y con los marcadores de Recambio Óseo (MRO), aunque, como se detallara más abajo esta última afirmación es un tema aun controvertido.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

FRAX:

Se trata de un algoritmo que calcula el riesgo de una fractura mayor y/o de cadera en los próximos diez años, teniendo en cuenta la presencia de los siguientes factores de riesgo:

- Artritis reumatoidea
- Tabaquismo actual
- Consumo de alcohol (más de 3 bebidas por día)
- Osteoporosis secundaria por: Diabetes tipo 1, hiperparatiroidismo, menopausia temprana (menos de 45 años), desnutrición crónica, enfermedad hepática.
- País.
- Etnia.
- Edad (acepta de 40 a 90 años).
- Sexo.
- Peso y talla.
- Fractura previa en adultos con mínimo traumatismo.
- Antecedentes familiares de padres con fractura de cadera.
- Corticoides (más de 5 mg de prednisona por día de prednisona o equivalente, por más de 3 meses).

PUNTAJE OSEO TRABECULAR (TBS)

A diferencia de la absorciometría dual de rayos X, DXA, que determina la fortaleza ósea y el riesgo de fractura, el deterioro de la microarquitectura ósea podría medirse a través del puntaje óseo trabecular (TBS). Se trata de una herramienta de software que estima el riesgo de fractura basado en la textura ósea.

Desafortunadamente muchos pacientes, con riesgo de fractura permanecen sub diagnosticados y sub tratados². Esto puede deberse a que la pérdida de hueso se produce de forma insidiosa en relación con el envejecimiento o luego de la menopausia normal (osteoporosis primaria), y es inicialmente asintomática, la OP se diagnostica a menudo sólo después que ha ocurrido la primera fractura clínica¹⁷.

La asesoría sobre el riesgo de caídas es relevante, ya que la mayoría de las fracturas no vertebrales son resultado de caídas.

Clasificación clínica de OP

Un gran número de enfermedades metabólicas y minerales pueden manifestarse como OP, muchas de las cuales pueden sospecharse por medio de la historia clínica y del examen físico; pero otras, asintomáticas, permanecen ocultas de no mediar un estudio sistemático para su diagnóstico. La detección de aquellas enfermedades cobra importancia al requerir un enfoque terapéutico diferente. Las causas secundarias de osteoporosis se encuentran en aproximadamente 60% de varones, 50% mujeres pre menopáusicas y entre 20 al 30% de mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹. En la Tabla 1 se describen las causas de OP Secundaria.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

•OP Primaria:

La pérdida de masa ósea está relacionada con la menopausia/andropausia normales y con el envejecimiento.

•OP Secundaria:

Asociada a enfermedades, fármacos y hábitos de vida que disminuyen la masa ósea.

Tabla 1. Causas secundarias de OP

Causas endocrinológicas
Disminución de esteroides sexuales (Hipogonadismo hipogonadotrófico o hipergonadotrófico, hiperprolactinemia, hipopituitarismo congénito o adquirido)
Insuficiencia suprarrenal
Síndrome de Cushing
Diabetes mellitus tipo 1
Hiperparatiroidismo primario y secundario
Hipertiroidismo
Osteomalacia
Acromegalia
Déficit nutricional
(calcio, magnesio, vitamina D, etc)
Causas gastrointestinales
Enfermedad celíaca y otros síndromes de malabsorción
Gastrectomía, cirugía bariátrica
Enfermedad hepática grave y cirrosis biliar primaria
Enfermedad inflamatoria intestinal
Nutrición parenteral
Causas genéticas
hemocromatosis, osteogénesis imperfecta, etc.
Causas hematológicas
Mieloma múltiple, leucemia, linfoma, mastocitosis, anemia perniciosa

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Otras enfermedades

Trastornos de la conducta alimentaria

Neoplasias en general

Enfermedades infiltrativas: amiloidosis, sarcoidosis

Enfermedades crónicas: insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, IRC.

Hipercalciuria idiopática. Litiasis renal

Trasplante de órganos

SIDA

Estilo de vida

Sedentarismo, Inmovilización prolongada

Drogas/Medicamentos

Glucocorticoides

Anticonvulsivantes

Anticoagulantes

Tiazolidinedionas

Furosemida

Quimioterápicos

Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, metotrexate

Antiandrógenos

Antipsicóticos de segunda generación

Inhibidores de la recaptación de la serotonina Litio

Litio

Hormona tiroidea a dosis supresivas de TSH

Análogos del GnRH

Inhibidores de la aromataasa

Inhibidores de la bomba de protones

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

1) ¿A toda mujer posmenopáusica se le debe solicitar una evaluación del metabolismo fosfocálcico?

Últimamente se ha recomendado que todas las mujeres ≥ 50 años deben ser evaluadas para OP²². Es importante obtener un historial detallado de la paciente en relación con los factores de riesgo de fracturas y caídas relacionadas con la OP, realizar el examen físico y luego los estudios diagnósticos para considerar los signos de osteoporosis y sus causas secundarias.

Los factores de riesgo a considerar se detallan en la Tabla 2

Tabla 2. Factores de riesgo para OP

Baja densidad mineral ósea
Raza blanca
Deficiencia estrogénica: menopausia temprana (<45 años u ooforectomía bilateral), amenorrea prolongada (>1 año)
Bajo peso / delgadez (<57,5 kg/ IMC <17 Kg/m ²)
Disminución de la talla
Historia personal de fractura
Historia familiar de fractura en pacientes de 1er Grado
Baja ingesta / absorción de calcio, vitamina D, proteínas
Salud deficiente
Demencia
Visión disminuida
Caídas recurrentes
Tabaco
Alcoholismo
Sedentarismo
Actividad física inadecuada
Inmovilización prolongada
Fármacos y enfermedades que disminuyen la densidad ósea. (Tabla 1)

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

¿Qué solicitar para evaluar el metabolismo fosfocálcico?

1- Radiografías

La radiografías de perfil de columna dorsal y lumbar son útiles para detectar fracturas vertebrales; el hallazgo de por lo menos una deformidad vertebral es un indicador de OP y debe considerarse un factor de riesgo para nuevas fracturas vertebrales²³. La radiografía también es útil para descartar espondiloartrosis y calcificaciones vasculares, entre otros factores que pueden afectar la medición de la densidad mineral ósea⁴.

2- Densitometría mineral ósea

La DXA, es el método más utilizado para el diagnóstico de osteopenia y OP, pero es incapaz de identificar cambios en la masa ósea a corto plazo cuando se utiliza terapia antirresortiva. En la Guía nacional del 2012⁴ queda claramente especificado que es de indicación solicitar una densitometría a toda mujer de 65 años o más, así como también en aquellas mujeres menores, posmenopáusicas con factores de riesgo para una fractura.

3- Laboratorio

Además de los análisis de la rutina clínica (hemograma, función hepática y renal), para evaluar el estado del hueso recomendamos en principio el estudio básico del metabolismo fosfocálcico básico: calcio, fósforo, creatinina, en plasma y orina.

En cuanto a la medición de Vitamina D, de acuerdo a las Guías de la Sociedad Norteamericana de Endocrinología²⁴ se debe solicitar su evaluación a toda persona que tenga baja exposición solar, dietas pobres en lácteos y en mujeres mayores de 60 años, en las que la conversión dérmica de la pro-hormona a vitamina D es menor y la absorción intestinal disminuye y también cuando tengan historia de caídas y/o fracturas no traumáticas. Sin embargo frente al alta prevalencia de valores no deseables de vit D en nuestro medio puede ser recomendada su solicitud de inicio. El metabolito circulante [25-hidroxitamina D (25OHD)] representa el estatus nutricional de la vitamina y es el analito que se mide en suero.

Cuando se trata de identificar causas secundarias de OP entre mujeres posmenopáusicas sin evidencia clínica los hallazgos de laboratorio más frecuentes indican: hipercalcemia, malabsorción (mayormente por déficit de Vitamina D) e hiperparatiroidismo²⁵. Tratando de encontrar la mejor combinación de parámetros de laboratorio para estos casos, una estrategia recomienda solicitar calcio urinario (orina de 24 hs), calcio plasmático y PTH, además de TSH cuando la paciente está en tratamiento sustitutivo. De este modo diagnostican el 86% (47 de 55) de las osteoporosis secundarias²⁶. Otro estudio²⁷, también muestra la importancia de solicitar PTH en el estudio basal, ya que entre 204 pacientes encuentran un 35 % de casos de hiperparatiroidismo, de los cuales menos del 10% tenían hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia. Por su parte la Guía nacional del 2012⁴ "recomienda cuando es necesario confirmar o descartar causas de OP secundaria solicitar la medición de cortisol, TSH, PTH, prolactina, proteinograma electroforético, Ac antitransglutaminasa, etc."

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Frente a la diversidad de causas de baja masa ósea resulta difícil establecer un único esquema de peticiones de laboratorio, en estas pacientes. Más allá de las determinaciones de rutina y la evaluación del metabolismo fosfocálcico básico, la solicitud inicial deberá ajustarse a la impronta clínica de cada paciente.

En cuanto a la solicitud de MRO (Marcadores de Recambio óseo) (Tabla 3), su medición en sangre y/u orina ofrece un análisis dinámico y global del esqueleto, que complementa una medición estática como es la cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO). Los MRO reflejan cambios del ritmo del recambio óseo, en cortos intervalos de tiempo, sin identificar una causa específica de los mismos. Son parámetros de laboratorio que miden enzimas sintetizadas por el osteoblasto (Ob) o el osteoclasto (Oc), o bien productos generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea que son liberados a la circulación general. De acuerdo con su origen se clasifican como marcadores de formación (MF) y de resorción (MR).

TABLA 3. Principales Marcadores de Recambio Óseo

Marcador	Fuente	Tipo de marcador
Fosfatasa Alcalina Ósea (FAO)	Enzima presente en la membrana del Ob.	MF (sérico)
Osteocalcina (OC)	Proteína no colágena sintetizada por el Ob.	MF (sérico)
Propéptido N-terminal del Procolágeno tipo I (PINP)	Péptidos liberados por la acción de proteasas sobre regiones terminales (amino o carboxilo) del procolágeno (precursor del colágeno) sintetizado por el Ob y también fibroblastos.	MF (sérico)
Propéptido C-terminal del Procolágeno tipo I (PICP)		
Telopéptidos C-terminal del colágeno tipo I (CTX)	Péptidos que se liberan por la acción de Catepsina-K sobre las regiones terminales (amino o carboxilo) del colágeno tipo I	MR (sérico y urinario)
Telopéptidos N- Terminal del colágeno tipo I (NTX)		
Deoxipiridinolina (Lisil piridinolina; D-PYR)	Aminoácidos no reducibles, forman puentes de entrecruzamiento (cross-links) que se liberan durante la proteólisis del colágeno maduro tipo I	Tanto la deoxipiridinolina como la Piridinolina son MR (urinarios)
Piridinolina (Hidroxilisil Piridinolina; PYR)	Aminoácidos no reducibles, forman puentes de entrecruzamiento (cross-links) que se liberan durante la proteólisis del colágeno maduro tipo I, II, III	
Fosfatasa ácida tartrato resistente, isoforma 5b (TRAP5b)	Proteasa que produce Oc para fragmentar el colágeno tipo I	MR específico de actividad del Oc (sérico)

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Entre los MRO, la medición de D-PYR en la orina de las primeras horas de la mañana está muy difundido en nuestro medio. Es más específico y sensible que la medición de PYR, ya que deriva casi exclusivamente del hueso y la dentina.

De los telopeptidos, preferentemente se miden los CTX séricos, más precisamente el beta-CTX. Naturalmente durante el envejecimiento, ocurren 2 tipos de modificaciones espontáneas, no enzimáticas, en el colágeno presente en la matriz extracelular del hueso, la racemización y la isomerización. Estos cambios afectan al residuo aspártico de la posición C19 en región telopeptídica de la cadena alfa-1, de modo que cuando ocurre la degradación del colágeno por la resorción ósea, coexisten 4 isoformas de los CTX, alfa-L, alfa-D, beta-L y beta-D CTX. Las mismas pueden ser detectadas con métodos que contengan el anticuerpo específico²⁹. Entre los adultos sanos el 70 % del colágeno tipo I está isomerizado, el isómero nativo, L predomina en el hueso recién formado. Los métodos actuales que emplean suero como muestra, cuentan con el anticuerpo de captura, dirigido hacia el mismo epitope: el octapéptido beta isomerizado de la región C-terminal, por lo tanto miden la misma isoforma (beta)³⁰.

Una ventaja de los marcadores séricos sobre los urinarios es que presentan mejor reproducibilidad. Se evita el error que puede acarrear la recolección de orina y la corrección por excreción de creatinina cuya medición suma variabilidad al resultado.

Entre los MFO (Marcadores de Formación ósea), la fosfatasa alcalina total (FAL) a pesar de su falta de especificidad fue uno de los primeros marcadores empleados en la práctica clínica. Si bien es útil cuando los cambios en el recambio óseo son marcados como en la enfermedad de Paget, carece de sensibilidad para detectar los cambios pequeños como sucede en la OP. Lo indicado es solicitar la FAO (Fosfatasa Alcalina ósea), cuya medición se realiza por diferentes técnicas aprovechando las diferencias fisicoquímicas entre las isoenzimas mayoritarias, la hepática y la ósea. De los distintos métodos que se emplean, los inmunoensayos son los que tienen mejor reproducibilidad y precisión. Aunque tampoco su especificidad es absoluta, se describe hasta un 20% de reactividad cruzada con la isoforma hepática en pacientes con hepatopatías²⁸.

En cuanto a la OC es un marcador sensible al recambio óseo, pero presenta gran variabilidad al momento de comparar resultados. Esto posiblemente tenga relación con su corta vida media, la rápida clarificación renal y la degradación en varios tipos de fragmentos, que ocurre tanto in vivo como in vitro³¹.

La Fosfatasa ácida tartrato resistente, isoforma 5b (TRAP5b), y el marcador PINP por el momento no se realizan de rutina en nuestro medio. El PINP, que tiene una gran difusión en los estudios internacionales, se halla en el torrente sanguíneo en forma de trímero, y clivado en monómeros. Los métodos al emplear anticuerpos diferentes, unos miden la molécula intacta (trímeros) y otros la totalidad de las formas en circulación (trímeros y monómeros)³². Si bien entre los individuos sanos la diferencia entre resultados es pequeña, cuando se modifica la relación entre trímeros y monómeros, por ejemplo cuando se altera la función renal, la distinta especificidad de los métodos se pone en evidencia³⁰.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Los estudios OFELY y EPIDOS mostraron que los MRO están inversamente relacionados con la DMO y que poblacionalmente están asociados con el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas, sin embargo los resultados a nivel individual no son tan claros³³. Hay una significativa variación individual para la mayoría de los MRO que puede comprometer a los resultados, la misma se debe a múltiples factores como se detalla en la última pregunta considerada por este foro.

Al revisar las distintas Guías especializadas publicadas en los últimos años, se ve la controversia acerca de la conveniencia de la solicitud de los MRO, (Tabla 4). En la actualidad los MRO no forman parte de ningún algoritmo que calcule el riesgo de fractura y remita a la decisión de iniciar tratamiento. Aunque la solicitud de los MRO con la evaluación de la rutina clínica y del metabolismo fosfocálcico, es de utilidad cuando se investigan causas secundarias de pérdida de masa ósea o procesos patológicos que involucren al hueso, tal como han sido descritos en la enfermedad de Paget, en la detección de metástasis óseas como en el cáncer de próstata y otros³⁴⁻³⁵⁻³⁶.

Tabla 4 Consideraciones de distintas Guías respecto de la utilidad de los MRO y el riesgo de fracturas

La habilidad de MRO para predecir fractura fue independiente y complementaria a la DMO. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Background and Technical Report 2010

Su uso en la práctica clínica es limitado por la alta variabilidad y pobre valor predictivo en el paciente individual. AACE Guidelines. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS 2010

El uso rutinario de MRO en la práctica clínica no está recomendado en forma general. Management of osteoporosis in postmenopausal women: NAMS Position Statement 2010

El aumento de los MRO ha sido asociado con duplicación del riesgo de fracturas; independiente de la DMO. Sin embargo, la utilidad de su medición para estimar el riesgo individual de fractura no es clara. GUIAS PARA EL DIAGNOSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS (SAO - AAOMM) 2012

Falta evidencia en hombres acerca de los cambios en MRO y riesgo de fractura. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2012

Actualmente los MRO no han sido validados lo suficiente para predecir riesgo de fractura. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (IOF-ESCEO) 2013

MRO pueden ayudar en la evaluación del riesgo y servir como una herramienta adicional de monitoreo cuando el se inicia el tratamiento. Position Paper Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. NOF 2014

Considerar el empleo de MRO en la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con OP. Niveles elevados pueden predecir una tasa de pérdida ósea más rápida y mayor riesgo de fractura. (Grado B; BEL 1; consideración degradada en consensos de expertos). AACE/ACE Guidelines. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS 2016

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Con el fin de resolver la incertidumbre clínica generada alrededor de la predicción del riesgo de fractura y el monitoreo del tratamiento de la osteoporosis, en el año 2011, la Federación Internacional de Osteoporosis (IOF) y la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio de Medicina (IFCC) propuso a dos marcadores séricos, uno de formación y otro de resorción, el PINP y el CTX respectivamente, como marcadores de referencia en futuros estudios de observación e intervención para acumular adecuada evidencia^{37,38}. Consecuente con esta iniciativa en el año 2012, la Alianza Nacional de la Salud Ósea (NBHA) de los EEUU, (incluye organizaciones: estatales, privadas, laboratorios académicos y comerciales), comunicó un proyecto para estandarizar: los métodos, los procedimientos de recolección de muestra y establecer rangos de referencia en su país para los dos marcadores elegidos. Vale recordar que estandarizar un método, implica definir: un procedimiento técnico y un patrón primario, a los cuales deberán ser trazables (vinculables) todos los reactivos comerciales. Debido al tiempo que esta tarea va a demandar se propuso como primer paso la armonización de los ensayos, que permitirá comparar los resultados entre distintos laboratorios^{30,39}. Se espera que la finalización exitosa de esta iniciativa defina valores de referencia de un modo generalizado, Mientras tanto, ya hay varias publicaciones que detallan intervalos consensuados de aplicación regional, estratificados por: edad, sexo, estatus menopáusico y realizados bajo condiciones preanalíticas previamente establecidas^{40,41}.

2) Cuando se instaura un tratamiento antiosteoporótico (antiop), ¿cómo se lo monitorea desde el laboratorio?

La North American Menopause Society (NAMS) y la Osteoporotic Foundation sugieren realizar tratamiento farmacológico a las pacientes⁴²:

- Menopáusicas con antecedentes de fractura vertebral o de cadera
- Menopáusicas con osteoporosis (T-score de -2.5)
- Menopáusicas con T-score entre -1 y -2.5 , con un riesgo calculado por el algoritmo FRAX a 10 años de fractura osteoporótica de 20% o más y de cadera de 3% o más

Una vez realizado el diagnóstico e instaurado un tratamiento antirresortivo u osteoformador, según la evaluación del paciente se lo monitorea desde el laboratorio. Es de utilidad solicitar:

• Ca/Cr en orina de 2h:

Si se obtiene un valor > 0.11 : indica un recambio óseo acelerado o una hipercalcemia renal.

El tratamiento con drogas antirresortivas debería producir una disminución $\geq 30\%$ para confirmar el origen óseo. De no ser así, orientaría hacia una hipercalcemia renal.

• Calcemia y calciuria en orina de 24 hs:

Para evaluar el aporte de calcio y vitamina D, que son coadyuvantes esenciales del tratamiento. Puede ser conveniente la solicitud anual o bianual de Vitamina D y PTH en simultáneo.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Todo el metabolismo mineral debe repetirse ante el fracaso del tratamiento. En búsqueda de causas de OP secundarias que hayan pasado inadvertidas en la 1ra evaluación.

•MRO:

Se revisó la utilidad clínica de los MRO durante en tratamiento de la OP, entre las mujeres posmenopáusicas en los siguientes aspectos:

PREDICCIÓN TEMPRANA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En general las guías de tratamiento recomiendan realizar una DMO de control entre los primeros 18 a 24 meses, un tiempo que puede resultar muy largo para confirmar el éxito o el fracaso de la opción terapéutica elegida. La medición de los MRO entre los 3 a 6 meses de comenzado el tratamiento, sea con drogas antirresortivas o anabólicas, puede ser útil para evaluar cuan bien marcha el mismo. El cambio de los niveles de los MRO puede explicar un mayor porcentaje de la reducción del riesgo de fractura que el cambio en la DMO³⁸. Por otra parte respuestas sub-óptimas de los MRO pueden indicar falta de adherencia, una administración incorrecta del tratamiento o bien la necesidad de investigar causas secundarias de la OP.

Las variaciones de los niveles de MRO son previas a las modificaciones observadas en la DMO, pero el patrón de respuesta de cada MRO depende de la droga aplicada en cuanto a su potencia, farmacocinética y vía de administración.

Así, los cambios de los MRO con ácido zoledrónico y denosumab ocurren más tempranamente que con bisfosfonatos orales. El ácido zoledrónico y el denosumab alcanzan el nadir al mes, en cambio los bisfosfonatos orales lo hacen dentro de los 3 meses de tratamiento. En cuanto a los MFO (Marcadores de Formación Ósea), su descenso es más tardío que el de los MRO, ocurre recién entre los 3 a 6 meses de iniciada la terapia.

La magnitud de la disminución de los marcadores también es diferente con la potencia antirresortiva. El zoledronato, alendronato y particularmente el denosumab se asocian a una marcada disminución de los MRO^{43,44}.

Drogas antirresortivas:

El descenso significativo de los MRO y MFO luego de 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento con bisfosfonatos o terapia hormonal ha sido asociado con una respuesta positiva a largo plazo (2 a 3 años) en la masa ósea, en la DMO y la disminución del riesgo de fractura³¹.

El valor predictivo de la respuesta al tratamiento con bisfosfonatos ha sido analizado para marcadores como FAO, PINP, CTX y NTX y con OC, FAO y PINP durante el tratamiento con raloxifeno.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

- En un subgrupo de pacientes tratadas con raloxifeno, del estudio MORE⁴⁵, se observó que de los MF evaluados, el descenso de los niveles de PINP al año fue el mejor predictor de la reducción del riesgo de fractura vertebral a 3 años.

- En el estudio FIT⁴⁶ se halló que en pacientes tratadas con alendronato, el descenso de los MR (CTX séricos) no correlacionó significativamente con el riesgo de fractura, pero sí los cambios en los MF (FAO y PINP). Por ejemplo, las mujeres con un descenso mayor al 30% de la FAO al año de tratamiento tuvieron menos riesgo de fractura vertebral y de cadera comparada con aquellas que no lo tuvieron. Vale señalar que en este estudio el 80% de las muestras basales y la mayoría de las de seguimiento fueron obtenidas en estado de no ayuno, lo que pudo comprometer los resultados, ya que los niveles de CTX son afectados por la ingesta. De modo que la consideración de los factores preanalíticos debe ser examinada antes de extraer conclusiones definitivas de esta investigación³³.

- El estudio TRIO⁴⁷ mostró que en mujeres postmenopáusicas tratadas con bisfosfonatos orales durante 2 años, más del 70% alcanzaron la respuesta bioquímica esperada, que consistía en la disminución de los MRO: CTX y PINP, por encima del mínimo cambio significativo o la reducción dentro de los valores de referencia obtenidos de un grupo control de mujeres premenopáusicas sanas. La reducción de MRO a 3 meses fue mayor para aquellas mujeres con niveles basales por encima del intervalo de referencia y buena adherencia. Los efectos de ibandronato y alendronato sobre MR fueron similares, pero mayores que los de risedronato. Al igual que en otros estudios, entre los MF, el PINP y la OC reflejaron mejor que la FAO la acción de bisfosfonatos. Una posible explicación estaría relacionada con los cambios en la maduración de la población osteoblástica. La FAO se expresa tempranamente en la diferenciación del osteoblasto. Las respondedoras tuvieron mayor aumento en la DMO en columna lumbar que las no respondedoras. Los autores sugieren que la evaluación bioquímica de la respuesta de los MRO es una herramienta útil en el manejo de la OP postmenopáusica.

- En el caso del estudio HORIZON-PFT⁴⁸, las pacientes tratadas con una infusión anual de ácido zoledrónico, mostraron una significativa reducción de los MRO. El valor medio de los mismos permaneció en el intervalo premenopáusico hasta la siguiente inyección. No encontraron asociación entre los valores bajos de PINP y el aumento del riesgo de fractura.

Drogas anabólicas:

- La teriparatida y la PTH inducen una respuesta positiva con marcado aumento de los MF, que es evidente luego de la primera semana, seguido de un aumento más tardío de los MR (ventana anabólica). Un aumento de PINP > 10 ug/ml luego de 3 meses de tratamiento ha sido asociado con una respuesta positiva de la DMO lumbar luego de 18 meses de tratamiento⁴⁹⁻⁵⁰.

- El ranelato de estroncio (actualmente suspendido por los organismos de regulación) produce poco cambio en los MRO, y aún se desconoce la causa de ello. No se ha registrado asociación entre los cambios a 3 meses de los MRO: CTX, FAO o PINP y la reducción del riesgo de fractura a 3 años. De modo que el seguimiento de estas pacientes con MRO no está aconsejado³¹.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

La decisión de re-tratar

La dinámica de los MRO luego de la suspensión del tratamiento antiOP es variable y presenta diferencias aun entre drogas de un mismo grupo:

Los bisfosfonatos presentan una gran afinidad por tejido óseo y se acumulan sin metabolizarse. Luego de la suspensión, son lentamente liberados, lo que mantiene inhibidos a los osteoclastos. El nuevo incremento del recambio y la consiguiente disminución de la DMO dependen de la dosis acumulada, que a su vez depende de la duración del tratamiento previo.

La suspensión de alendronato luego de 5 años de tratamiento es seguida por un aumento rápido de los MRO en los primeros 6 meses y luego más lentamente, alcanzando los valores pretratamiento en alrededor de 5 años⁵². El ibandronato y el risedronato provocan un ascenso más rápido de los MRO luego de su suspensión⁵³.

La THR, los SERM, el denosumab, y la PTH y la teriparatida no se acumulan en hueso. Se ha observado un rápido aumento de los MRO posterior a la suspensión de los mismos, que podría exceder al valor pretratamiento y es reversible con el retratamiento⁵⁰. Esta aceleración del recambio se acompaña de severo deterioro de la microarquitectura ósea.

A modo de conclusión de este ítem, el grupo consensuó en citar la posición de distintas guías, publicadas en los últimos años, respecto de la utilidad de los MRO en el monitoreo terapéutico de los pacientes con OP.

Tabla 5 Consideraciones de distintas Guías respecto de la utilidad de los MRO en el monitoreo del tratamiento.

Los MRO pueden ser utilizados para evaluar respuesta terapéutica durante el tratamiento (Grado C; BEL2). Niveles elevados bajo tratamiento podrían indicar mala adherencia al tratamiento o la necesidad de evaluar causas secundarias de osteoporosis. (Grado C, BEL 2). Monitorear con DMO y MRO durante la suspensión del tratamiento, y reiniciarlo si la DMO declina en forma sustancial, fractura o aumento en los MRO (Grado C; BEL 3). AACE Guidelines, Clinical Practice Guidelines for Postmenopausal Osteoporosis 2010.

La determinación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en pacientes con osteoporosis, aunque puede ser de utilidad en la evaluación de la respuesta terapéutica (Grado B). GUÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS (SAO- AAOMM) 2012.

Monitoreo del tratamiento: Medir MRO a los 3-6 meses, utilizando un marcador de resorción (CTXs o NTXs o urinario) para tratamiento antiresortivo y un marcador de formación (PINP) para tratamiento anabólico. (2) [QQQE]. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2012.

Monitoreo del tratamiento: (PINP y los CTXs) Se requieren más investigaciones para brindar recomendaciones basadas en evidencias robustas. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (IOF- ESCEO) 2013.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Los MRO pueden repetirse durante el tratamiento para determinar si está produciendo el efecto esperado. Aunque los datos son limitados y los estudios están en curso, los MRO podrían ayudar a determinar la duración del periodo de descanso y cuando la medicación debería ser restaurada. Position Paper Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. NOF 2014.

Considerar el uso de MRO para evaluar el cumplimiento y la eficacia terapéutica. Una reducción significativa de los MRO con la terapia antiresortiva se ha asociado con una reducción de la fractura; un incremento significativo indica buena respuesta a terapia con anabólicos. (Grado B; BEL 1; consideración degradada en consensos de expertos). Para los pacientes con medicación antiresortiva, una meta exitosa del tratamiento son los niveles de MRO en o por debajo del valor medio de las mujeres premenopáusicas (Grado A; BEL 1). La finalización del tiempo de descanso del tratamiento con bisfosfonatos debería estar basado en las circunstancias propias de cada paciente (riesgo de fractura, cambios en la DMO o en los niveles séricos de los MRO. (Grado B; BEL 4; consideración reforzada en consensos de expertos). AACE/ACE. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS 2016.

3) Consideraciones de laboratorio en la evaluación del metabolismo fosfocálcico. ¿qué indicaciones debe recibir el paciente y por qué?

El estudio del metabolismo fosfocálcico se solicita generalmente dentro del contexto de la rutina de análisis clínicos. No merece ninguna indicación adicional, el paciente debe concurrir al laboratorio por la mañana, con 8 hs de ayuno y la muestra de orina que corresponda al análisis solicitado.

La calciuria puede medirse en la orina colectada por 24 hs o bien cuando se busca el origen de una hipercalciuria, en una muestra de 2 horas, de acuerdo a la técnica original, tomada entre las 8 y las 10 hs (segunda orina de la mañana) para calcular el Índice Ca/Creat²⁴. En este último caso para estimular la diuresis se pueden beber alrededor de 300 ml de agua destilada, no agua mineral, ni agua corriente, (por las diferentes concentraciones de calcio que las mismas pueden contener). Por su parte si el laboratorio no procesa la muestra de orina de inmediato, debe conservar una alícuota de la muestra acidificada. Independientemente del tiempo de recolección de la muestra, la medición del calcio urinario, es una prueba poco sensible y específica pero que resulta orientadora, económica y accesible para cualquier laboratorio.

Con respecto a la solicitud de los MRO, es mucho lo que en últimos años ha progresado el conocimiento de la fisiología, la aplicación clínica y las técnicas de medición. Sin embargo, la principal crítica que se les achaca es la variabilidad entre resultados. Si no se tienen presente las causas de esta variabilidad, puede resultar un desafío interpretar el valor clínico del cambio entre datos sucesivos de un individuo, como las conclusiones que se deduzcan de estudios poblacionales²⁸. Es fundamental conocer las posibles variables y establecer pautas/conductas que permitan minimizar estas limitaciones para comprender de manera significativa los resultados.

La preparación del paciente y el muestreo deben estar normatizados. Es fundamental que médicos y bioquímicos, brinden las mismas indicaciones al paciente.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Las fuentes de tal variabilidad incluyen: la variabilidad biológica del MRO y las asociadas al proceso de análisis clínico. Este último comienza en el momento que se genera la solicitud médica y finaliza cuando el médico frente al paciente evalúa los resultados. De modo que las posibles variaciones transitan por las 3 etapas de trabajo del laboratorio: preanalítica, analítica y postanalítica. Las dos primeras, son las que tienen mayor peso sobre los valores informados.

VARIABILIDAD BIOLÓGICA (VB)

Tal como sucede con cualquier parámetro que mide el laboratorio, la VB se pone en evidencia con la variación de resultados entre días consecutivos, más allá del ritmo circadiano del analito considerado. Se trata de una modificación intrínseca, consecuencia de la condición de seres vivos, definida como "una fluctuación fisiológica aleatoria alrededor de un punto de ajuste homeostático". Tiene un valor constante, independiente del método de medición aplicado⁵⁵. Numerosos trabajos la calculan, tanto en forma individual (VB_i) como interindividual (VB_g), mediante protocolos ya establecidos y ambas se expresan como un coeficiente de variación porcentual. En la Tabla 6 se puede observar que los MF son menos variables que los MR y la variación entre los marcadores urinarios es mayor que entre los séricos.

Tabla 6: VB de diferentes analitos solicitados en la evaluación del metabolismo fosfocalcico

ANALITO	VB intra- individual CV%	VB inter-individual CV%
Calcio en suero	2,1	2,5
Calcio en orina 24 hs.	27,5	36,6
Fosforo en suero	8,15	10,8
Fosforo en orina 24 hs.	18,0	22,6
Creatinina en suero	5,95	14,7
Creatinina en orina 24 hs.	24,0	24,5
Fosfatasa alcalina (FAL)	6,45	26,1
Fosfatasa alcalina Ósea (FAO)	6,20	37,4
Osteocalcina sérica	6,35	30,9
N-Propéptido colágeno Tipo I (PINP) suero*	6,2	18,4
Deoxipiridinolina/Creat. Orina 24 hs.	16,0	30,7
Deoxipiridinolina/Creat. Orina (1°)	13,8	34,6
N-Telopéptido colágeno Tipo I (NTX) orina	15,5	37,6
C-Telopéptido colágeno Tipo I (CTX) suero	10,85	30,6

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

VARIABILIDAD ANALÍTICA

Hace hincapié en las variaciones que introducen el método empleado y su ejecución.

En la última década se han automatizado la mayoría de los inmunoensayos tradicionalmente empleados, lo cual mejoró la performance e incrementó la difusión de los MRO, pero la falta de estándares internacionales y métodos de referencia complican la comparación de resultados de un mismo marcador entre distintos laboratorios⁵⁶.

Como se comentó más arriba ya está en marcha un proyecto para armonizar, estandarizar y obtener rangos de referencia de dos marcadores séricos, PINP y CTX.

Mientras tanto, la principal recomendación para limitar la variabilidad analítica es el seguimiento del paciente en un mismo laboratorio, el que por su parte, debe cumplir con las metas de calidad⁵⁷. Esto significa que asegura en el tiempo la misma magnitud del Error Permitido para la medición, de modo que la concentración hallada del MRO refleje la dinámica del esqueleto, siempre de la misma manera. Por ello el laboratorio debe contar con un Control de Calidad Interno, de distintos niveles, fabricado con una matriz similar a la muestra empleada, que le permitirá detectar alteraciones intra o intercorridas, (sean por el reactivo, los calibradores, el instrumento o el operador) y un Control de Calidad Externo, (de valor desconocido) para monitorear la consistencia de los resultados que informa en el tiempo³⁰.

VARIABILIDAD PREANALÍTICA

Comprende las variaciones que provienen de la muestra y del paciente a estudiar.

De la muestra

Los procedimientos relacionados con la obtención y manipulación de la muestra son de carácter técnico y corresponde al laboratorio su definición, para minimizar los efectos sobre la variabilidad del resultado. En la tabla 7 se describen algunos ejemplos.

Espécimen a analizar: suero o plasma (se describe mayor estabilidad para beta-CTX en plasma-EDTA, mientras que para PINP en suero). 1° o 2da orina de la mañana (para DPIP, el valor de referencia es el mismo)⁵⁸, etc.

Recolección, transporte: la exposición de la orina al sol (los rayos UV, afecta la concentración de DPYR)²⁸.

Conservación: si el laboratorio no mide el calcio en la muestra de orina de inmediato, debe conservar una alícuota acidificada en la heladera. (HCl 6N. Proporción: 20ml/L orina: 100 ul para 5 ml de orina).

Integridad de la muestra: si la muestra presenta hemólisis no medir OC, las proteasas del glóbulo rojo la degradan y se obtienen valores falsamente disminuidos. El libre intercambio de calcio y fósforo, luego de la ruptura de la membrana del glóbulo rojo también invalida la medición de estos analitos.

Del paciente

En este caso la variabilidad en los resultados de los MRO se debe a factores propios del individuo, que los podemos clasificar como controlables y no controlables. Tabla 8

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Tabla 8: fuentes de variabilidad asociadas al paciente

Fuentes de variabilidad del paciente	
No controlables	Controlables
Edad	Ayuno
Género	Ritmo circadiano
Etnia	Ritmo circanual
Embarazo, lactancia	Ciclo menstrual
Fractura reciente - Inmovilización	Dieta
Enfermedades concomitantes	Ejercicio
Medicamentos	

Acorde al grupo etario que aborda esta mesa podemos considerar:

•Edad y género

En relación con la edad, el patrón de cambio de los MRO en la mujer adulta está especialmente marcado por la caída de los niveles de estrógenos en la menopausia. El aumento de los MR tiende a ser mayor que el de los MF, lo que puede reflejar el desacople del recambio óseo y la aceleración de la tasa de pérdida ósea vista después de la menopausia. En algunas mujeres muy mayores, el aumento del recambio también puede deberse al déficit de vitamina D y/o de calcio, y la presencia de hiperparatiroidismo secundario⁵⁹.

El valor de la media, de la mayoría de los MRO entre mujeres posmenopáusicas es significativamente mayor que entre premenopáusicas, sin embargo en el estudio EPIDOS solo un 25% de las posmenopáusicas tuvo valores por encima del rango de las premenopáusicas, esta proporción aumenta cuando las mujeres tienen OP. El gran solapamiento que existe entre los valores de los MRO explica porque estos no pueden ser utilizados como un criterio diagnóstico de OP⁶⁰.

Entre los varones, los MRO son más altos entre los 20 a 30 años de edad, mientras alcanzan el pico de masa ósea. Entre los 40-50 años los MR aparecen más bajos, mientras que los MF se encuentran más descendidos recién entre la 5ta y 6ta década de la vida. A edades mayores no hay acuerdo en la bibliografía del comportamiento de los MRO, la mayoría de los trabajos reporta el aumento de los MR, pero los MF aparecen tanto aumentados como descendidos o sin cambios. Posiblemente las características poblacionales, el estado de la función renal y hepática se asocien con esta falta de concordancia entre los trabajos^{28,60}.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

La manera de resolver esta variación es contar para cada MRO con Valores de Referencia (V de Ref) definidos por género, edad y método empleado en la medición.

Para los adultos los rangos sugeridos a considerar son:

Varones: 40-60 años y mayores de 70 años

Mujeres: Premenopáusicas (35-45 años) y Posmenopáusicas (45-80 años).

Últimamente ya se han publicado estudios que señalan que para los marcadores internacionalmente recomendados (PINP y CTX) los resultados obtenidos no son intercambiables. Sugieren que aun entre países linderos, los V de Ref no se deben extrapolar, posiblemente las diferencias de BMI, niveles de vitamina D, consumo de calcio, y entre las jóvenes el uso de anticonceptivos orales, sean responsables de las diferencias halladas^{40,41,60}.

Los V de Ref deben estar dados por género, grupo de edad y método empleado

•Ritmos: circadiano, anual

Se ha demostrado variación a lo largo del día para la mayoría de los MRO, lo que puede reflejar que el metabolismo mineral óseo es más activo durante la noche. Tales variaciones son más evidentes entre los marcadores de resorción, sean séricos o urinarios, que entre los de formación. En general, alcanzan la mayor concentración en la madrugada, luego esta desciende durante la mañana para alcanzar el nadir hacia la tarde y comienza ascender hacia la noche. La amplitud de la variación depende de cada marcador. Por ejemplo los CTX séricos tienen un pico de concentración entre las 0.1:30 y las 4:30 hs que puede alcanzar al doble de la concentración del nadir, que ocurre entre las 11:00 y las 15:00 hs⁶¹. En cuanto a la excreción urinaria de Pyr y DPyr alcanza un pico entre las 0.2:00 y las 0.8:00 hs y un nadir entre las 14:00 y las 19:00 hs y la diferencia de concentración entre ambos extremos puede superar el 100%. Para OC se describe un pico entre las 02:30 y las 4.00 hs y un nadir entre las 12.00 y las 16.00 hs. La amplitud del ritmo se ha encontrado entre un 15-20 % de la concentración promedio de las 24 h⁶⁰. La variación para PINP es mínima a lo largo del día⁶². La FAO presenta un patrón diferente, lo que puede significar que está sometida a una regulación distinta del resto de los MRO. Entre pacientes de edad avanzada se halló un único pico entre las 11.00 y las 13.00 horas y el nadir a las 6:30 hs, con una reducción de hasta un 30 %⁶¹. Los cambios para la FAL total son pequeños y posiblemente solo se deban a cambios en la hemoconcentración de los individuos estudiados⁶⁰.

Respecto de la variación circanual de los MRO los resultados de los estudios discrepan, para algunos es significativa y para otros no. El aumento en los meses del invierno se podría deber, al menos en parte, a las variaciones séricas de la vitamina D y la PTH⁵⁸.

Se debe poner atención en el momento del día en que se toma la muestra. Se recomienda realizar el estudio de MRO entre las 8.00 y las 10.00 de la mañana.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

•Estado de ayuno

Se ha descrito una mayor variabilidad de resultados en relación con el momento de la ingesta de alimentos y la toma de muestra. Con excepción de la FAO, el consumo de alimentos resulta en un descenso agudo de los MRO. Los MR disminuyen a los 20 minutos de haber comido y retornan a los valores basales alrededor de las 6 horas posteriores. Se ha descrito que la magnitud de tal descenso fue de $17.8 \pm 2,6\%$ para el CTX y de $3,8 \pm 0,9\%$ para el PINP, ambos medidos en suero, una hora después del desayuno. De modo que el impacto de la alimentación vs. el ayuno es pequeño con excepción del CTX. En la práctica se prefiere la recolección de muestra de sangre para cualquier MRO en estado de ayuno, para minimizar los efectos impredecibles de la comida, en relación con el tipo y cantidad de alimento consumido en cada ocasión por el paciente⁶³.

Al presente se considera que estos cambios en la concentración circulantes de los MRO se debe principalmente a la acción de péptidos intestinales y pancreáticos (incretinas e insulina)³¹.

Se recomienda realizar la extracción para MRO con 8 a 12 horas de ayuno

Enfermedades concomitantes^{28,31,58,60,64}

Como se mostró en un principio son numerosas las enfermedades no esqueléticas que afectan el remodelado óseo por distintos mecanismos, causando una OP secundaria y en consecuencia podrían alterar los resultados de los MRO.

- Enfermedades endócrinas: desórdenes tiroideos (Hipo/Hipertiroidismo, Tirotoxicosis), paratiroideos (Hipo/Hiperparatiroidismo), de la hormona de crecimiento (Déficit GH, Acromegalia), de la suprarrenal (Síndrome de Cushing), hipogonadismos (Hipogonadismo de comienzo tardío, Orquidectomía), diabetes.
- Enfermedades inflamatorias: Artritis Reumatoidea, Osteoartritis, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, EPOC.
- Enfermedades hematológicas: Mieloma, linfomas.
- Enfermedades hepáticas o renales: Cirrosis, Insuficiencia Renal crónica, tienen impacto en los resultados de los MRO ya que comprometen órganos que participan en su metabolismo y excreción.

En la enfermedad hepática, la FAO puede dar resultados falsos positivos. Aumenta por la disminución de clearance hepático y la reacción cruzada que tienen los inmunoensayos (15-20%) con la isoforma hepática⁵⁸. En estos casos podría ser de utilidad la medida de PINP⁶⁵.

Debido a la demanda en nuestro medio, a pesar de su baja sensibilidad, se debe señalar que no se debe solicitar FAL total cuando existe una alteración hepática, ni aun cuando se mida la gamaglutamil transpeptidas (gamaGT) simultáneamente para discernir el origen del aumento.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Entre los pacientes de mayor edad, el deterioro de la función renal puede ser un factor confundente. Frente a una tasa de filtrado (GRF) <50 ml/min la medida de marcadores séricos clarificados por el riñón como OC, CTX, y DPYR puede estar alterada. La alteración renal lleva a una acumulación de los mismos en sangre, en tanto que la excreción urinaria por 24hs de los MR, podría estar falsamente disminuida. Aunque cuando el resultado se expresa corregido por la excreción de creatinina, pueden mostrar un falso aumento si hay pérdida de masa muscular⁶⁰. La FAO, (medida con anticuerpos monoclonales) puede considerarse como uno de los marcadores más sensibles entre pacientes con insuficiencia renal crónica, también el marcador PINP (molécula intacta) está poco afectado. Sin embargo la Guía de la práctica clínica de la KDIGO del año 2009, por una razón costo-beneficio recomienda el uso de la FAL y la PTH en el monitoreo del recambio óseo en la enfermedad renal crónica³¹.

- Enfermedades crónicas como: hemiplejía, demencia, sarcopenia, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebro-vascular, etc, son frecuentes en este grupo etario y pueden repercutir en los niveles de los MRO por estar asociadas a una limitada movilidad de los pacientes⁶⁴.

La influencia de enfermedades no óseas, debe tenerse siempre presente al momento de evaluar los resultados de los MRO. En el caso de enfermedades propias del esqueleto, como la enfermedad de Paget y las metástasis óseas, los marcadores pueden ser útiles para monitorear el grado de actividad, y respuesta al tratamiento²⁸.

Fracturas

Los niveles de todos los MRO aumentan en las primeras semanas después de una fractura reflejando la respuesta inicial a la misma y la formación del callo. El patrón del aumento depende de la localización, severidad, tamaño de la fractura y de la edad del paciente.

El máximo incremento, 20-55%, ocurre entre los MF a los 2 meses posteriores a la fractura y puede persistir hasta un año. Los MR aumentan antes, en las primeras semanas, pero los cambios son mucho menores y retornan a los valores basales entre los 6 y 12 meses posteriores a la fractura⁶⁰.

El antecedente de fractura debe ser tenido en cuenta en la interpretación de los MRO hasta por lo menos en los 6 meses siguientes de ocurrida la misma^{31,60,61}.

Reposo e inmovilidad

Estudios en personas mayores en estado de inmovilización total o parcial muestran el aumento de los MR. El incremento ya es significativo a partir de los 2-4 días de reposo y a los 7 días se han descrito aumentos de 30 a 50 %. Con la re-movilización se produce la vuelta a los valores iniciales, aunque en forma más lenta que lo que fue el ascenso. En cuanto a los MF los cambios no son significativos.

A la hora de interpretar los resultados es importante identificar si el paciente ha permanecido inmovilizado durante los días cercanos a la toma de la muestra por la rapidez y magnitud de los cambios descritos^{61,60}.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Medicación

Además de las drogas que se emplean en el tratamiento, existen otras que el paciente utiliza para tratar afecciones no relacionadas con el hueso, que tienen un efecto significativo en los MRO porque causan OP de naturaleza secundaria. Se comentan aquellas más relevantes y frecuentemente empleadas en este grupo de pacientes mayores.

•Glucocorticoides (GC)

La acción de los GC disminuye la formación ósea. Actúan por distintos mecanismos tales como:

Una acción directa sobre las células del hueso: disminuyen la replicación, diferenciación y función de los osteoblastos, inducen la apoptosis tanto de osteoblastos como de osteocitos y activan a los osteoclastos en especial a través del factor RANK-L, la disminución de la osteoprotegerina, el IGF-1 y las proteínas morfogenéticas.

Alteran la homeostasis mineral porque reducen la absorción del calcio en el intestino delgado (acción independiente de la vit D y disminuyen la reabsorción tubular del calcio).

Disminución de los esteroides sexuales, que intervienen en el remodelado óseo, por acción de los GC sobre el eje hipotálamo-hipofiso- gonadal y suprarrenal⁶⁶.

Los GC en unos pocos días pueden disminuir hasta un 40-50% los niveles de OC, de manera dosis dependiente, y que no retorna a los valores basales hasta pasados 2 semanas de la suspensión del tratamiento. Mientras que la actividad de la FAL muestra pequeños cambios, DPyr y CTX aumentan tardíamente (3 meses)⁶⁶. Se trata de un aumento transiente que se pierde con la prolongación del tratamiento reflejando el carácter supresor de los glucocorticoides sobre el recambio óseo⁶⁷.

•Anticonvulsivantes

El uso crónico de estas drogas es un factor de riesgo de OTP secundaria. Los estudios histomorfométricos muestran que hay un aumento del recambio óseo más que un defecto en la mineralización, aunque no hay acuerdo en cuanto a que droga, que dosis y que tiempo de exposición causaría esta alteración.

La fenitoína, y el fenobarbital interfieren con la absorción del calcio en el intestino delgado y además como la carbamazepina inducen enzimas microsomales hepáticas que aumentan el catabolismo de la vitamina D.

El valproato de sodio actuaría por un mecanismo indirecto, alterando la función renal.

Entre los pacientes epilépticos tratados se puede encontrar descenso de la DMO, menores niveles de vitamina D y aumento de los MRO, en especial de los MR (CTX, DPyr), el aumento de los MF es pequeño⁶⁸. Esta medicación además se asocia con un deterioro del equilibrio y la marcha, incrementando la tasa de fracturas, lo que puede complicar aún más la interpretación del resultado de los MRO en estos pacientes⁶⁹.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

• Agonistas GnRH

Debido a la mayor incidencia de cáncer de próstata entre los varones mayores, puede ser frecuente encontrar pacientes con esta medicación. El tratamiento se basa en la privación de los esteroides sexuales, que causa un aumento en el recambio óseo con un mecanismo similar a la ovariectomía o castración. Se describen aumentos significativos de los MRO a los 6 meses de tratamiento, y los resultados son mayores en el caso de existir fractura previa.

• Inhibidores de la Aromatasa (IAr)

Esta medicación frecuente entre las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, inhibe la conversión periférica de los andrógenos a estrógenos. La concentración de estradiol que se alcanza es menor que en la menopausia normal. Por lo tanto los IAr promueven una aceleración del recambio en el hueso. Se describen aumentos significativos de los MRO a los 6 meses de comienzo del tratamiento, y que se estabilizan en los primeros 12 meses^{71,72}.

• Antihipertensivos

En este grupo etario es frecuente la utilización de medicamentos antihipertensivos de distinta clase. Un meta análisis mostró que había una asociación significativa entre riesgo de fractura y exposición a los alfa bloqueantes, pero no con los bloqueantes de canales de calcio, y halló un solo estudio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el que mostró protección. Los diuréticos tiazídicos y los beta bloqueantes sí, se asociaron con un menor riesgo de fractura entre adultos mayores. Sin embargo los autores aclaran que la mayoría de los estudios fueron observacionales y que se necesitan estudios clínicos, randomizados y prospectivos, que tomen en cuenta las dosis y las diferencias entre tales drogas para confirmar los resultados⁷³.

Con respecto a los MRO, se ha visto que cuando se consideran factores confundentes, como BMI, edad, hábito tabáquico, consumo de alcohol, ingesta de calcio, presencia de DBT y dislipemia, el descenso de los MRO solo se halló significativo para el grupo de las tiazidas⁷⁴.

• Diuréticos:

De este grupo de medicamentos se ha descrito que los tiazídicos se comportan como osteoprotectores, mientras que los llamados diuréticos del asa pueden aumentar ligeramente el riesgo de fractura⁷⁵. Ambas clases de medicamentos influyen sobre la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. Uno de los posibles mecanismos de acción estaría relacionado con la estimulación de la PTH.

Así los pacientes tratados con diuréticos del asa, aumentan la excreción de calcio y se los asocia con un hipoparatiroidismo secundario con incremento de la resorción ósea.

Por su parte las tiazidas, al reducir la excreción renal de calcio, causan un balance positivo del calcio con descenso de los niveles de PTH. Por lo tanto la resorción ósea estimulada por PTH estaría reducida. Sin embargo en la práctica, este efecto sobre la concentración sérica de PTH es conflictivo, hallándose disminuida, sin cambios o aun aumentada, lo que respalda la teoría de un efecto directo de la droga sobre las células del hueso⁷⁶. Entre los MF se ha reportado un descenso del 17% de PINP y de hasta un 25% de OC. De los MR se describe un descenso del 25 % de CTX^{70,74}.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

●Antiácidos⁷⁷

Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

En estudios epidemiológicos, el empleo de estos medicamentos en altas dosis y por largos periodos de tiempo se ha asociado con un mayor riesgo de fractura de muñeca, cadera o columna. Al respecto se han propuesto dos mecanismos que justifiquen esta relación:

En principio, la administración de IBP causa una disminución de la cantidad de ácido clorhídrico producido en el estómago, al aumentar el pH disminuye la solubilidad de las sales cálcicas y por lo tanto la absorción intestinal del calcio es menor. El déficit generado se compensa con un aumento de la PTH, que al activar a los osteoclastos favorecería la resorción, causando una disminución de la masa ósea, que eventualmente podría llevar a una fractura.

Por otro lado se señala que los IBP podrían ejercer una acción inhibitoria sobre la bomba de protones del osteoclasto, a pesar de las diferencias estructurales con la enzima de la célula parietal. La falta de un medio ácido, necesario para la hidrólisis de la hidroxiapatita podría causar la detención de la actividad de los osteoclastos. Una situación positiva a corto plazo porque se inhibiría la resorción, pero que de sostenerse en el tiempo conllevaría a un bloqueo de la acción osteoblástica, ya que fisiológicamente la función de ambas células esta acoplada. La capacidad de reparación de microfracturas y defectos en la microarquitectura ósea podría estar disminuida y por tanto el riesgo de fractura aumentado.

Es posible que ambos mecanismos coexistan, pero hasta el momento no está claro que los los IBP modifiquen de forma significativa la homeostasis del calcio.

En cuanto a los cambios en la concentración de los MRO, no se han hallado a corto plazo (semanas), y faltan estudios a tiempos superiores al año. Sin embargo experiencias en animales (ratones) muestran que cuando se combinan altas dosis de omeprazole y una baja ingesta de calcio los niveles de OC disminuyen y los CTX aumentan⁷⁸.

●Tiroxina

No es infrecuente el hallazgo de pacientes tratados con L-tiroxina, con niveles suprimidos de TSH. Entre los pacientes mayores y en las mujeres posmenopáusicas, se ha descrito que la tirotoxicosis subclínica causa pérdida de masa ósea y aumento del riesgo de fractura. Las hormonas tiroideas aumentan la resorción ósea por una acción directa sobre las células del hueso e indirectamente a través de la producción de citoquinas⁷⁹. Un estudio evaluó el perfil de MRO durante la estimulación aguda con TSH recombinante humana (TSH-rh), en mujeres tiroidectomizadas por cáncer de tiroides que recibían dosis supresoras de L-tiroxina. Hallaron que los valores basales de CTX y FAO tanto de las pre como de las posmenopáusicas, eran significativamente más altos que en las mujeres del grupo control (TSH: 1.2-1.4 mUI/L). Frente al incremento agudo de la TSH (>100mUI/L), entre las mujeres posmenopáusicas, los CTX descendieron en forma significativa a los 2 días de la aplicación y retornaron a los valores basales al séptimo día. En tanto la FAO permaneció significativamente aumentada en todos los tiempos posteriores a la administración de la TSH-rh⁷⁸.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

Estilo de vida

Ejercicio físico:

Si bien en el grupo etario que nos ocupa la posibilidad de realizar ejercicio físico puede estar limitada, conviene señalar que la influencia del mismo sobre los MRO es controvertida. Depende del tipo de ejercicio, la intensidad y el rendimiento del entrenamiento. En forma general el recambio óseo se acelera cuando un individuo sedentario comienza a entrenar, mientras que permanece estable entre los deportistas de élite. De manera que puede ser útil la recomendación general⁵⁸.

Se recomienda no realizar ejercicio físico en las 24 horas previas a la toma de muestra

Para finalizar podemos concluir que es posible minimizar las limitaciones vinculadas con la variabilidad pre analítica si la preparación del paciente, la toma de la muestra, el muestreo y su manejo están normatizados.

“La precisión analítica de los ensayos manuales y automatizados es buena en la actualidad, de modo que la interpretación clínica de los resultados de los MRO es simple, si la variabilidad pre analítica y analítica se mantienen lo más bajo posible”⁶⁰.

A la hora de solicitar MRO, se recomienda considerar:

Para marcadores séricos

- Extracción entre las 8.00 y las 10.00 hs AM.
- Ayuno: de 8 a 12 horas.
- No realizar ejercicio físico en las 24 horas previas.
- La variación por ritmo menstrual, estacional no es significativa.

Para marcadores urinarios:

- Para el dosaje de DPyr es indistinto emplear la 1ra o 2da orina de la mañana.
- Para la evaluación del Índice Ca/Creatinina recolectar la segunda muestra de la mañana, entre las 8 y las 10. Si es necesario estimular la diuresis, beber agua destilada.

A la hora de interpretar los resultados de los MRO es importante:

- Observar que los V de Ref correspondan al género, y grupo etario del paciente. Comparar resultados llevados a cabo con el mismo método, preferentemente del mismo laboratorio.
- Tener en cuenta si el paciente ha permanecido inmobilizado durante el tiempo cercano a la toma de muestra.
- Si tiene antecedentes de fractura (hasta por lo menos en los 6 meses previos).
- Presencia de enfermedades no óseas concomitantes y los medicamentos que recibe el paciente.

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riggs BL, Khosla S, Melton L 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 23(3):279-302. 2002
2. U.S. Department of Health and Human Services. BoneHealth and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General. 2004.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 285(6):785-795. 2001;
4. Schurman I, Bagur A, Claus-Hernberg H, Messina O, Negri A, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, Gamba J, Chiarpenello J, Moggia MS, Mastaglia S. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)*. 73: 557-4. 2013
5. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos*. 5: 1-6. 2010
6. Siris E, Chen Y, Abbott T, Barrett-Connor E, Miller P, Wehren L, Berger M. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 164:1108-12. 2004
7. Freitas S, Barrett-Connor E, Ensrud K, Fink H, Bauer D, Cawthon P, Lambert L, Orwoll E; Osteoporotic Fractures in Men (MOS) Research Group. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int*. 19:615-623. 2008
8. NOF. National Osteoporosis Foundation. Fast Facts on Osteoporosis. <https://www.nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm>
9. Harvey N, East S, Cooper C. The epidemiology of osteoporotic fractures. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th edition. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research. P. 244-248. 2006
10. Claus-Hernberg H, Lozano Bullrich M, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo M. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. *Actual Osteol*; 4: 57-62. 2008
11. Morasano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int*. 16: 1339-1344. 2005
12. Somma L, Rosso G, Trabo R, Barreira J, Messina O. Epidemiology of hip fracture in Luján, Argentina. [Abstract]. *Osteology*. 3:267. 2000.
13. Bagur A, Rovai G, López Giovanelli J, Diaz M, Jacobo J, Nieva A, Piliñ R, Plantalech. Incidencia de fracturas de cadera en Corrientes, Bariloche y Comodoro Rivadavia. *Actual Osteol*; 5(2): 81-87. 2009
14. WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994, p 26.
15. Autores no listados. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 Position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 17(11):25-54. 2010.
16. Ferrari S, Biver E, Chapurlat R, Trombetti A. Evaluation of Fracture Risk: beyond DXA and BTMs. *WCOF-ESCEO-2016*
17. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int*. 16: 134-141. 2005
18. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Allanson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodgman A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvem B, Srinivasaki K, Leslie WD; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada*: 2010. *CMAJ*. 182 (17):1864-1873. 2010
19. Riggs BL, Melton LJ. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 314:1676-1686. 1986
20. Lowe H, Shane E. Osteoporosis associated with illnesses and medications. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ eds. *Osteoporosis*. Third ed. San Diego, CA: Elsevier Press; 1283-1314. 2007
21. Schadt EE, Maloney C. Mapping the genetic architecture of gene expression in human liver. *PLoS Biol* 6:e107. 2008
22. Camacho PM, Patek SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DF, Kleerekoper M, Lewicki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. *Endocr Pract*. 22(Suppl 4):1-42. 2016
23. González Macías J, Guariabens Gay N, Gómez Alonso C, et al. [Comité de Redacción en representación del Comité de Expertos de la SEIQWiM para la elaboración de las Guías]. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA, GLUCOCORTICOIDEA Y DEL VARÓN. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL. *Rev Clin Esp*; 208 Supl 1: 1-24. 2008
24. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, Murad M, Weaver C. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(7):1911-1930. 2011
25. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis. *Aust Prescr*. 39(3):85-87. 2016
26. Tannenbaum C, Schwartzman J, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D and Luckey M. Yield of laboratory Testing to Identify Secondary Contributors to Osteoporosis in Otherwise Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 87(10):4431-4437. 2002
27. Cerdás Gabarón D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez M, Muxi A, Martínez de Osaba M, Suris X, Guariabens N. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause*. 17(1):135-139. 2010
28. Hsing T and Compston J. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Annals of Clinical Biochemistry*. *Annals of Clinical Biochemistry* 51(2):189-202. 2014
29. Gambero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, Qvist P, Delmas P. Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY prospective study. *Bone Miner Res*. 17(5):826-33. 2002
30. Bauer D, Krege J, Lane N, Leary E, Libanati C, Miller P, Myers G, Silverman S, Vesper H, Lee D, Payette M, Randall S. POSITION PAPER. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int*. 23:2425-2433. 2012
31. Guariabens N, Peris P, Monegal A. Bone Turnover Markers: A Clinical Review. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 13:83-97. 2015
32. Glendenning P. Markers of Bone Turnover for the Prediction of Fracture Risk and Monitoring of Osteoporosis Treatment: A need for International Reference Standards. *Osteoporos Int* 22:391-420. 2011
33. Vaskaran S, Chubb S. The use of biochemical markers of bone turnover in the clinical management of primary and secondary osteoporosis. *Endocrine*. 52:222-225. 2016
34. Cundy T, Reid IR. Paget's disease of bone. *Clin Biochem*. 45(1-2):43-48. 2012.
35. Milton D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder J. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 87:3656-3661. 2002
36. Taniya M, Takunaga A, Okada H, Suzuki H, Kobayashi M, Saizada S, Okamoto N, Morishita N, Matsuura Y, Miyamoto N, Hattori M, Taira K, Daga H, Takeda K, Hirashima T. Prospective study of urinary and serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTx) for diagnosis of bone metastasis in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 14:364-369. 2013
37. Vaskaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher-Morris H, Teerit, Kanis J. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med*. 49:1271-1274. 2011

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

38. Vasikaran S. The Impact of Assay Standardization on Assessing and Monitoring Osteoporosis. *Clinical Laboratory News*. <https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2013/july/boneturnovermarkets>
39. NBHA Bone Turnover Marker Standardization Project. *Description of Activities*. Update Jan 2014 y 2015. <http://www.nbha.org/projects/boneturnover-marker-standardization>
40. Vasikaran S, Chubb S, Ebeling P, Jenkins N, Jones G, Kotowicz M, Morris H, Schneider H, Seibel M, Ward G. Harmonised Australian Reference Intervals for Serum PINP and CTX in Adults. *Clin Biochem Rev*. 35:237-242. 2014
41. Guatràbens N, Filalls X, Monegal A, Gómez-Vaquero C, Bonet M, Buquet D, Casado E, Cerdà D, Era A, Martínez S, Mantalà N, Pitarch C, Karlerewicz E, Sala M, Suris X, Torres F; LabOscat Study Group. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. *Clin Chem Lab Med*. 54:293-303. 2016
42. Siris E, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus M, Harris S, Jan de Beur S, Khosla S, Lane N, Lindsay R, Nara A, Orwoll E, Saag K, Silverman S, Watts N. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 25 (5):1439-1443. 2014
43. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Ibaran C, McClung M, Reid I, Resch H, Siris E, Uebelhart D, Wang A, Weryha G, Cummings S. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 26(3): 530-537. 2011
44. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 8:379-389. 2012
45. Reginster J, Sarkar S, Zegels B, Henrotin Y, Bruyere O, Agnusdei D, Collette J. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone*. 34(2):344-351. 2004
46. Bauer DC, Black DM, Ganero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 19 (8):1250-1258. 2004
47. Naylor K, Jacques R, Paggioli M, Gossiel F, Peel N, McCloskey E, Walsh J, Eastell R. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int* 27:21-31. 2016
48. Delmas P, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, Kendler D, Erikson EF, Masenbring PG, Eastell R; HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 24:1544-1551. 2009
49. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 43:222-229. 2008
50. Krega J, Lane N, Harris J, Miller P. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 25:2159-2171. 2014
51. Bruyere O, Collette J, Rizzoli R, Decock C, Ortolani S, Cormier C, Detilleux J, Reginster J. Relationship between 3-month changes in biochemical markers of bone remodelling and changes in bone mineral density and fracture incidence in patients treated with strontium ranelate for 3 years. *Osteoporos Int*. 21(6):1031-1036. 2010
52. Black D, Schwartz A, Ensrud K, Cauley J, Lewis S, Quandt S, Satterfield S, Wallace R, Bauer D, Palermo L, Wahren L, Lombardi A, Santora A, Cummings S; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 296(24): 2927-2938. 2006
53. Watts N, Chines A, Olszynski W, McKeever C, McClung M, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 19(3):365-372. 2008
54. Pak Ch, Kaplan R, Bone E, Townsend J, and Waters O. Simple Test for the Diagnosis of Absorptive, Resorptive and Renal Hypercalciurias. *N Engl J Med*. 292:497-500. 1975
55. Fraser CG. Variación biológica: de la teoría a la práctica. En Fraser C. G. Traducción por Dra. Ricós C. Comité de publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. España. Cap 1 of 5:13-155. Mayo 2003
56. Meier C, Seibel M and Kraenzlin M. Commentary. Use of Bone turnover Markers in the Real World: Are We There Yet? *J Bone and Mineral Res* 24(3):386-388. 2009
57. Bergmann P, Body J, Boonen S, Boutsen Y, Devallester J, Goemaere S, Kaufman J, Reginster J, Gangji V. Members of the Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the uses of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract* 63(1): 19-26. 2009
58. Lombardi G, Lanteri P, Colombini A, Banfi G. Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. *Clin Chem Lab Med*. 50(5):771-89. 2012
59. Seibel M. Biochemical markers of bone turnover part 1: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 26: 97-122. 2005
60. Hannon R and Eastell R. Preanalytical Variability of Biochemical Markers of Bone Turnover. *Osteoporos Int*Suppl. 6:30-44. 2000
61. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck S, Datta H, van Laar J. Review: The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med*. 11:201. 2013
62. Vasikaran S, Cooper C and Kanis J. Recommendations for bone marker standards in osteoporosis: what, why and where to now? *Ann Clin Biochem*. 48:91-92. 2011
63. Clowes J, Hannon R, Yap T, Hoyle N, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone*. 30(6):886-90. 2002
64. Sulz P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem Review*. 45(12):907-919. 2012
65. Lee J and Vasikaran S. Current Recommendations for Laboratory Testing and Use of Bone Turnover Markers in Management of Osteoporosis. *Ann Lab Med* 32:105-112, 2012
66. Messina O, Somma L, Tamborena M, Porini A, Man Z, Castelli G, Ricipede A, Iancioni G, Iarronde M. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la Osteoporosis inducida por corticoides. *Rev Soc Arg de Osteoporosis*. 3(2):24-31. 2006
67. Sutter S, Nishiyama K, Kepley A, Zhou Bin, Wang J, McMahon J, Guo E and Stein E. Abnormalities in Cortical Bone, Trabecular Plates, and Stiffness in Postmenopausal Women Treated With Glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 4231-4240. 2014
68. Kulak C, Barba V, Silgado C, De Paola L, Seibel M, Bilezikian J, Boguszewski C. Bone Density and Turnover Markers in Patients With Epilepsy on Chronic Antiepileptic Drug Therapy. *Ann Bras Endocrinol Metab* 51(3):466-471. 2007
69. Pety S, Hill K, Haber N, Paton L, Lawrence K, Berkovic S, Seibel M, Obrien T and VVark J. Balance impairment in chronic antiepileptic drug users: A twin and sibling study. *Epilepsia* 51(2):280-288. 2010
70. Miyaji Y, Saika T, Yamamoto Y, Kusaka N, Arata R, Ebara S, Nasu Y, Tsuchida T, Kumon H. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism markers and bone mineral density in patients with prostate cancer. *Urology*. 64(1):128-31. 2004
71. McCaig F, Renshaw L, Williams L, Young O, Murray J, Macaskill E, McHugh M, Hannon R, Dixon J. A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119(3):643-651. 2010

Conclusiones del foro de discusión sobre prevención y diagnóstico de la Osteoporosis en las distintas etapas de la vida de la mujer.

72. Kyveritakis I, Knöll D, Struck M, Hans O, Bauer T, Hadji P. Impact of BMI on serum estradiol and bone turnover markers in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer treated with anastrozole. *J Cancer Res Clin Oncol.* 140 (1):159-66. 2014
73. Wiens M1, Etmann M, Gill SS, Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. *J Intern Med.* 260:350-62. 2006
74. Olmos J, Hernández J, Martínez J, Castillo J, Valero C, Pérez Pajares I, Nan D, González-Macias J. Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment. *Maturitas.* 65(4):396-402. 2010
75. Ilic K, Obradovic N, Vujasinovic-Stupar N. The Relationship Among Hypertension, Antihypertensive Medications, and Osteoporosis: A Narrative Review. *Calcif Tissue Int* 92:217-227. 2013
76. Rejnmark L, Vestergaard P, I. Haickendoff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study. *Journal of Internal Medicine* 250: 144-153. 2001
77. Martí-Cabrera M, Martí-Masanet M, Esplugues J. Chronic use of proton pump inhibitors: is the risk of osteoporosis and fractures real? *Gastroenterol Hepatal.* 34(4):271-277. 2011
78. Joo MK, Park JJ, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. The effect of a proton pump inhibitor on bone metabolism in ovariectomized rats. *Mol Med Rep.* 7(4):1267-72. 2013
79. Mazzotti G1, Sorvillo F, Piscopo M, Ciuffi M, Pilla P, Biondi B, Iorio S, Giustina A, Amato G, Carella C. Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Miner Res.* 20(3):480-486. 2005