

Características del metabolismo óseo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima

Characteristics of bone metabolism in women with post-menopausal osteoporosis in a hospital from Lima

Arquímedes Hidalgo^{1,2,a}, Gerardo Ronceros^{1,3,b}, Gustavo Cerrillo^{3,c}, Oscar Ruiz^{1,4,d}, Fausto Garmendia^{1,e}, Janeth Villegas^{2,f}, Angela Chuquihuara^{1,2,g}

¹ Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

³ Departamento de Patología Clínica, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

⁴ Servicio de Hematología Clínica, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

^a Médico cirujano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8354-2889>

^b Médico cirujano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2117-2357>

^c Médico cirujano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-0214>

^d Médico cirujano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7178-9673>

^e Médico cirujano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6513-8743>

^f Médico cirujano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7836-211>

^g Médico cirujano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0386-4632>

An Fac med. 2019;80(3):283-7 / DOI: <https://10.15381/anales.803.16845>

Correspondencia:

Arquímedes Hidalgo García
yasiji@gmail.com

Recibido: 21 de junio 2019

Aceptado: 25 de agosto 2019

Publicación en línea: 30 de setiembre 2019

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Fundación Instituto Hipólito Unanue

Contribuciones de autoría: Los autores declaran cumplir con todos criterios de autoría, acorde al International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Citar como: Hidalgo A, Ronceros G, Cerrillo G, Ruiz A, Garmendia F, Villegas J, Chuquihuara A. Características del metabolismo óseo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima. An Fac med. 2019;80(3):283-7. DOI: <https://10.15381/anales.803.16845>

Resumen

Introducción: En nuestro medio no existen estudios que evalúen los diversos marcadores de recambio óseo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, considerando la alta tasa de morbilidad asociada a las fracturas por fragilidad. **Objetivo:** Conocer las características bioquímicas del metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. **Métodos:** Estudio transversal. Se incluyeron a 49 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, a quienes se midió la densidad mineral ósea por absorciometría dual de rayos X en columna lumbar, cadera y antebrazo. Se determinó calcio, fósforo, osteocalcina, fosfatasa alcalina, vitamina D y paratohormona en sangre y en orina, N-telopéptido de enlaces de colágeno tipo I, calcio y fósforo por métodos convencionales. **Resultados:** La edad promedio fue $59,1 \pm 7,5$ años. El tiempo medio de menopausia fue $12,0 \pm 7,9$ años. Todas tuvieron osteoporosis en antebrazo, 55,1%, en columna lumbar y 18,4%, en cadera total. Valores insuficientes de vitamina D tuvo el 46,9% y 8,2, valores deficientes. La osteocalcina fue normal en 73,5%, disminuida en 20,1% y alta en 6,4%. Se encontró correlación positiva entre la edad y la concentración de paratohormona, y negativa con la vitamina D. La fosfatasa alcalina tuvo correlación positiva con la duración de la menopausia. **Conclusión:** La mayor extensión de osteoporosis tuvo correlación con la edad y tiempo de menopausia. Más de la mitad de mujeres tuvieron niveles bajos de vitamina D.

Palabras clave: Osteoporosis Posmenopáusica; Densidad Ósea; Hormona Paratiroidea; Vitamina D (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction: In our context, there are no studies which had evaluated the markers of bone turnover in post-menopausal women with osteoporosis, considering the high rate of morbidity and mortality associated with fragility fractures. **Objective:** To know the biochemical features of bone metabolism in women with postmenopausal osteoporosis. **Methods:** A cross-sectional study. 49 women with postmenopausal osteoporosis were included. Bone mineral density in spine, hip and forearm was measured by dual x-ray absorptiometry. Calcium, phosphorus, osteocalcin, alkaline phosphatase, vitamin D and parathormone were measured in blood. N-telopeptide of collagen type I, calcium and phosphorus were measured in urine by conventional methods. **Results:** The average age of the participants was $59,1 \pm 7,5$ years. The average time since menopause was $12,0 \pm 7,9$ years. All had osteoporosis in forearm; 46,9% had insufficient levels of vitamin D and 8,2% had deficient values. The osteocalcin was normal in 73,5%, decreased in 20,1% and increased in 6,4% participants. Age showed statistically significant correlation with serum parathyroid hormone and was negatively correlated with vitamin D. The time of menopause had a positive and statistically significant correlation with alkaline phosphatase. **Conclusion:** The extension of osteoporosis had a positive correlation with older age and longer menopause. The bone turnover markers provide complementary information to bone densitometry.

Keywords: Osteoporosis, Postmenopausal; Bone Density; Parathyroid Hormone; Vitamin D (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica del hueso caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de su microarquitectura que incrementa el riesgo de fracturas. La resistencia ósea refleja la densidad y la calidad. La primera está determinada por el valor máximo de masa ósea y la magnitud de su pérdida; mientras que la segunda depende de la arquitectura, el recambio óseo, la acumulación de microlesiones y la mineralización⁽¹⁾.

La densidad mineral ósea (DMO) medida por absorciometría dual de rayos X (DXA) es la prueba de elección para el diagnóstico de osteoporosis en base a parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁾; sin embargo, no discrimina otras enfermedades metabólicas que cursan con densidad ósea disminuida como la osteomalacia y la osteítis fibroquística del hiperparatiroidismo.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo reflejan las tasas de resorción y formación ósea, lo que permite realizar un análisis dinámico y global del esqueleto, independiente y complementario de las mediciones de DMO⁽³⁾. Los marcadores de recambio óseo miden los productos de degradación del colágeno y moléculas liberadas de osteoclastos y osteoblastos durante la formación y resorción ósea. Algunos marcadores específicos de formación ósea como la fosfatasa alcalina (FA) específica del hueso, osteocalcina (OC) y péptidos de extensión del protocógeno I; y, marcadores específicos de resorción como los telopéptidos carboxiterminales (CTx) y aminoterminales (NTx) del colágeno, han demostrado correlación significativa con la DMO en mujeres posmenopáusicas, por lo que son considerados los más útiles en la práctica clínica⁽⁴⁾.

Los marcadores de recambio óseo han demostrado ser predictores de la tasa de pérdida ósea^(5,6). Sin embargo, existen estudios controversiales sobre la asociación del riesgo de fracturas y la elevación de marcadores de recambio óseo, independiente del resultado de la DMO^(7,8,9,10). Por ejemplo, la pérdida de DMO ha sido

vinculada a una deficiencia subclínica de vitamina D y se considera factor de riesgo para fractura. Estudios realizados en Latinoamérica han demostrado que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis primaria tuvieron niveles deficitarios o insuficientes de vitamina D^(11,12,13). El incremento de la paratohormona (PTH) sérica es causa secundaria relativamente frecuente de osteoporosis. Este incremento podría estar vinculado al déficit de vitamina D⁽¹⁴⁾.

Actualmente, en nuestro medio no existen estudios que hayan evaluado los diversos marcadores de recambio óseo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, y considerando que esta es una enfermedad que constituye un problema de salud pública por su alta tasa de morbilidad asociada a las fracturas por fragilidad, se decidió realizar la presente investigación. El objetivo fue conocer las características bioquímicas del metabolismo óseo (calcio, fósforo, hormona paratiroidea, telopéptido de colágeno tipo 1, osteocalcina, 25-hidroxivitamina D [25-OH-D] y fosfatasa alcalina total) en mujeres con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica y correlacionar los valores obtenidos con la edad, tiempo de menopausia y DMO de antebrazo, fémur, y cadera.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional y transversal. Se incluyeron a mujeres posmenopáusicas del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), Lima, Perú, entre marzo de 2013 y marzo de 2015, con DMO compatible con el diagnóstico de osteoporosis según criterios de la OMS y que hayan aceptado participar en el estudio firmando el formato de consentimiento informado. Se excluyeron a quienes usaron terapia antiosteoporótica (bisfosfonatos, denosumab, moduladores selectivos de receptores estrogénicos, calcitonina, terapia de remplazo hormonal, calcio o vitamina D sustitutiva, etc), las que presentaron causa secundaria de osteoporosis, y aquellas con comorbilidades que cursen con DMO baja.

Medición de la densidad mineral ósea

Se evaluó la DMO de columna lumbar, caderas y antebrazo del lado no dominante. El equipo utilizado fue MEDILINK-MEDIXDR V3.0.1.8. El coeficiente de variación de las mediciones fue 0,96%. Se consideró rango de osteoporosis cuando el score T fue menor o igual que -2,5 desviaciones estándar (DS), osteopenia cuando estuvo entre -1 y -2,5 DS y normal cuando fue mayor o igual que -1 DS y menor o igual que +1 DS⁽²⁾. Para el diagnóstico se consideró el menor valor detectado.

Muestras biológicas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo

Se obtuvo una muestra de sangre venosa periférica en ayunas. La centrifugación refrigerada del suero durante 5 minutos se hizo a 3500 rpm y fue conservado a 4 °C hasta su procesamiento. Todas las muestras se procesaron en el Laboratorio del HNDM por personal entrenado. La PTH, OC y 25-OH-D fueron medidas por electroquimioluminiscencia. El NTx se determinó mediante inmunoensayo competitivo (VITROS Immunodiagnostic Products®) en la primera orina de la mañana y la FA total fue medida utilizando el método enzimático. El calcio y fósforo séricos y en orina de 24 horas se determinaron por métodos convencionales.

Análisis histopatológico

Las biopsias óseas de la cresta iliaca fueron fijadas con formaldehído al 10%, descalcificadas con ácido nítrico al 5%, teñidas con coloración de hematoxilina-eosina y analizadas con microscopio óptico por un médico anatomopatólogo. Este examen se realizó para corroborar el diagnóstico de osteoporosis y descartar causas secundarias de osteoporosis.

Variables

Se postuló que un mayor compromiso óseo tendría relación con estadios más avanzados de osteoporosis, por lo que se esperaba encontrar diferencias relacionadas a la edad, tiempo de menopausia y el perfil bioquímico. Para esta exploración se creó la variable "extensión del compromiso óseo" la cual fue categorizada como "solo antebrazo" (solo ANT),

si el compromiso se limitaba solamente a esta región; o “antebrazo más columna y/o cadera” (ANT+COL y/o CAD) si abarcaba además alguna de las otras dos regiones evaluadas.

Análisis estadístico

Los datos se ingresaron a MS Excel 2010 para el control de calidad. El análisis estadístico se realizó en Stata Statistical Software, Versión 12 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA). Las variables numéricas fueron descritas utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables categóricas se calcularon las frecuencias absolutas y proporciones. La prueba T de Student se utilizó para analizar diferencias estadísticas entre promedios de dos grupos y la prueba ANOVA de una vía, para diferencias en más de dos grupos. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar los parámetros bioquímicos con la edad y tiempo de menopausia, previa evaluación del supuesto de normalidad. En todos los casos se consideró un nivel de significancia de 5%.

Consideraciones éticas

El estudio tuvo aprobación del Comité de Ética del HNDM y cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki. Se realizó el proceso de consentimiento informado en todas las participantes del estudio y esto culminó con la firma del formato de consentimiento informado.

RESULTADOS

Cincuenta mujeres cumplieron con los criterios de inclusión; sin embargo, una fue excluida por tener Enfermedad de Paget ósea con demostración anatómopatológica. Por ende, el total de participantes analizadas fue de 49. La edad media fue de $59,1 \pm 7,5$ años y la media del tiempo de menopausia fue de $12,0 \pm 7,9$ años. Todas tuvieron osteoporosis en el antebrazo, seguido de la columna lumbar (Tabla 1).

Los valores de PTH fueron normales y solo dos tuvieron hipercalcemia. El 44,9% tuvo niveles normales de 25-OH-D; 46,9%, niveles insuficientes, y las cuatro participantes restantes, niveles

Tabla 1. Características clínicas de mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima.

Variable	Media \pm DE / n (%)	Rango
Grupos de edad (*)		
44 – 49 años	5 (10,2)	-
50 – 59 años	23 (46,9)	-
≥ 60 años	21 (42,9)	-
Tiempo de menopausia (*)		
≤ 5 años	12 (24,5)	-
6 a 10 años	11 (22,5)	-
11 a 15 años	11 (22,5)	-
≥ 16 años	15 (30,6)	-
DMO de antebrazo (g/cm ²)		
Score T	$0,47 \pm 0,09$	0,25 a 0,70
Score T	$-5,1 \pm 1,7$	-10,8 a -2,6
DMO de columna total (g/cm ²)		
Score T	$0,76 \pm 0,14$	0,43 a 1,10
Score T	$-2,6 \pm 1,3$	-5,0 a 0,5
DMO de cadera total (g/cm ²)		
Score T	$0,77 \pm 0,15$	0,53 a 1,17
Score T	$-1,5 \pm 0,9$	-3,4 a 0,2
DMO de cuello femoral (g/cm ²)		
Score T	$0,71 \pm 0,10$	0,53 a 1,07
Score T	$-1,7 \pm 0,8$	-3,4 a 0,4
Osteoporosis por región anatómica (*)		
Columna total	27 (55,1)	-
Cadera total	9 (18,4)	-
Cuello femoral	9 (18,4)	-

(*) Valores expresados en frecuencias (porcentajes). DE, desviación estándar; DMO, densidad mineral ósea

deficientes. La OC fue normal en 73,5%, disminuida en 20,1% y alta en las restantes. En el 44,9% de las participantes se encontró niveles altos de fósforo sérico; mientras que 38,8% evidenciaron valores elevados de FA total. Finalmente, en el 87,8% se observó niveles elevados de NTx (Tabla 2).

La edad mostró correlación monotónica positiva y estadísticamente significativa con niveles séricos de PTH y correlación negativa con niveles de vitamina D. El tiempo de menopausia mostró correlación positiva y estadísticamente significativa con los niveles de FA total. Con los otros parámetros bioquímicos no

Tabla 2. Características bioquímicas y valores de referencia, de mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima.

Variables	Media \pm DE	Rango
Marcadores de formación ósea		
OC	32,08 10,89	14,40 a 63,92
FA, UI/L	$133,4 \pm 39,5$	67,0 a 236,0
Marcadores de resorción ósea		
NTx, Nm BCE	$82,6 \pm 14,3$	54,3 a 115,0
Marcadores de metabolismo fosfocálcico		
PTH, pg/ml	$26,06 \pm 8,12$	12,10 a 48,30
25-OH-D, mg/dL	$29,1 \pm 7,8$	13,4 a 46,9
Ca sérico, mg/dL	9,2 0,5	7,8 a 10,5
P sérico, mg/dL	$4,2 \pm 0,5$	3,0 a 10,5
Ca urinario, mg/24h	$135,4 \pm 62,6$	51,6 a 381,3
P urinario, mg/24h	$0,8 \pm 0,3$	0,2 a 1,9

VN, Valores normales; OC, osteocalcina; FA, fosfatasa alcalina; NTx, N-telopéptido de colágeno tipo 1; PTH, paratohormona; 25-OH-D, 25 hidroxivitamina D; Ca, calcio; P, fósforo

Tabla 3. Correlación de Spearman entre edad y tiempo de menopausia con parámetros bioquímicos, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima.

Parámetros bioquímicos	Edad		Tiempo de menopausia	
	Rho	Valor p	Rho	Valor p
OC, ng/ml	-0,172	0,242	-0,155	0,294
FA, UI/L	0,234	0,109	0,367	0,01
Ntx, nM BCE	-0,206	0,161	-0,203	0,166
PTH, pg/ml	0,31	0,032	0,066	0,654
25-OH-D, mg/dL	-0,312	0,031	-0,206	0,159
Ca sérico, mg/dL	-0,012	0,936	0,003	0,983
P sérico, mg/dL	-0,001	0,994	0,015	0,92
Ca orina, mg/24h	-0,059	0,692	0,057	0,698
P orina, g/24h	-0,134	0,363	-0,035	0,816

Rho: coeficiente de correlación monotónica de Spearman; Ca: calcio; P: fósforo; PTH: parathormona; 25-OH-D: 25 hidroxivitamina D; OC: osteocalcina; FA: fosfatasa alcalina; NTx: telopéptido de colágeno tipo 1.

se encontró correlación (Tabla 3). No se encontró correlación entre calcio sérico y urinario, con la PTH y vitamina D.

El grupo con osteoporosis en ANT+COL y/o CAD tuvo significativamente menos DMO promedio en columna, cadera y cuello femoral. A su vez, el grupo ANT+COLy/oCAD tuvo mayor edad y tiempo de menopausia promedios frente al grupo solo ANT. Los niveles de calcio sérico fueron menores en el grupo solo ANT mientras que los niveles de PTH y OC fueron significativamente mayores.

Los demás parámetros no mostraron diferencias significativas (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La ISCO (International Society for Clinical Densitometry) recomienda la evaluación de dos regiones óseas: columna y cadera para el diagnóstico o monitoreo del tratamiento de la osteoporosis, y el antebrazo si las anteriores no pudieran evaluarse⁽¹⁵⁾. En este estudio se incluyó a mujeres con osteoporosis sólo en ante-

brazo; excluirlas podría haber sesgado la interpretación de los resultados.

Postulamos que una mayor extensión del compromiso óseo estaría relacionada con estadios más avanzados de osteoporosis y se encontró que el grupo ANT+COL y/o CAD tuvo mayor edad y tiempo de menopausia frente al grupo solo ANT. La menopausia produce pérdida de la masa ósea por incremento de la actividad osteoclástica, disminución de osteoprotegerina y de la actividad osteoblástica, la que varía de 3% a 5% en los tres primeros años de la posmenopausia. La carencia estrogénica se asocia a pérdida significativa de la masa ósea⁽¹⁶⁾.

La OC estuvo en valores normales, similar a lo encontrado en un estudio colombiano⁽¹⁷⁾, esto conduciría a pensar que pueden existir diferencias en la valoración de este marcador en la población latinoamericana. Además, ya se ha descrito que los valores de los marcadores óseos varían sustancialmente según el país de la población estudiada⁽¹⁸⁾. Durante la posmenopausia, la OC suele estar elevada debido al recambio óseo ocasionado por la deficiencia estrogénica y debería tener asociación positiva con la extensión de la osteoporosis; sin embargo, no fue encontrada y se explicaría por la variabilidad pre-analítica de este biomarcador. La OC tiene un ritmo circadiano y los niveles son más elevados en las primeras horas del día⁽¹⁹⁾ y es degradada rápidamente, *in vivo* e *in vitro*, en diversos fragmentos circulantes⁽²⁰⁾.

La FA total estuvo dentro del rango normal superior y en el análisis de asociaciones se encontró elevada en aquellas mujeres con mayor extensión de la osteoporosis y con mayor edad. A pesar de no haber significación estadística, los resultados concuerdan con estudios previos que indican que después de los 50 años la FA se encuentra incrementada y es más alta en mujeres posmenopáusicas^(21,22). Se ha descrito que en ausencia de patología que produzca incremento de la isoenzima hepática, la FA total es útil para evaluar el recambio óseo⁽²³⁾ porque existe una alta correlación con la FA específica de hueso⁽²⁴⁾.

El 87,8% tuvo elevación del NTx, que es uno de los mejores biomarcadores de

Tabla 4. Comparación de los parámetros de acuerdo al grado de extensión de la osteoporosis*, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima.

Variables*	Solo ANT (n=20)	ANT + COL y/o CAD (n=29)	Valor p [†]
Edad (años)	56,3 ± 7,0	61,1 ± 7,3	0,026
Tiempo de menopausia (años)	9,1 ± 6,0	14,0 ± 8,5	0,032
DMO, score T			
Columna	-1,5 ± 0,6	-3,4 ± 1,1	<0,001
Cadera	-0,9 ± 0,6	-1,9 ± 0,8	<0,001
Cuello femoral	-1,1 ± 0,8	-2,1 ± 0,5	<0,001
Ca sérico (mg/dL)	8,98 ± 0,48	9,34 ± 0,53	0,018
P sérico (mg/dL)	4,23 ± 0,57	4,13 ± 0,46	0,489
PTH (pg/mL)	27,04 ± 9,67	25,34 ± 6,96	0,018
25-OH-D (mg/dL) [‡]	30,47 ± 8,06	28,16 ± 7,55	0,316
OC (ng/mL)	36,97 ± 12,33	28,70 ± 8,45	0,014
FA (UI/L)	125,57 ± 44,09	138,82 ± 35,79	0,252
NTx (nM BCE)	84,74 ± 13,82	81,20 ± 14,70	0,401
Ca en orina (mg/día)**	118,45 ± 39,45	104,30 ± 52,50	0,434 [§]
P en orina (g/día)**	0,79 ± 0,28	0,84 ± 0,21	0,569 [§]

*Variables son resumidas como media ± DE, a menos que se indique lo contrario; ** Variables son resumidas como medianas ± rango intercuartílico; † Análisis sin considerar un valor extremo (96 mg/dL) del grupo ANT + COL y/o CAD (n=28); ‡ Prueba t de Student para grupos independientes, a menos que se indique lo contrario; § Prueba de suma de rangos de U de Mann-Whitney.

ANT: antebrazo; COL: columna; CAD: cadera; DMO: densidad mineral ósea; Ca: calcio; P: fósforo; PTH: parathormona; 25-OH-D: 25 hidroxivitamina D; OC: osteocalcina; FA: fosfatasa alcalina; NTx: telopéptido de colágeno tipo 1.

resorción ósea pese a la variabilidad pre-analítica y analítica⁽²⁰⁾. No encontramos correlación con la edad y tiempo de menopausia al igual que en el trabajo realizado por Kawai et al.(2000)⁽²⁵⁾. El NTx fue mayor en el grupo con menor extensión de compromiso óseo y esto se explica porque el antebrazo es la primera región en comprometerse en la menopausia inicial. En esta etapa existe mayor recambio óseo a favor de la resorción; sin embargo, no se observó una asociación positiva con la extensión de la osteoporosis⁽²⁶⁾.

En nuestro estudio, más de la mitad de mujeres presentó 25-OH-D disminuida, resultados similares a los encontrados en otros estudios nacionales e internacionales^(11,27). Además, hubo una correlación negativa con la edad, a mayor edad menores niveles de 25-OH-D, y como es de esperar, se encontraron mayores niveles de PTH.

La variabilidad pre-analítica y analítica de algunos exámenes y el pequeño tamaño de la muestra fueron limitantes de este estudio. Debido a la selección no probabilística de la muestra, se originó una falta de representatividad lo que no nos permitió generalizar los resultados; sin embargo, la selectividad cuidadosa permitió realizar una aproximación al comportamiento de los marcadores de recambio óseo y del metabolismo fosfocálcico en las mujeres posmenopáusicas.

Concluimos que en la muestra estudiada, el antebrazo fue la región más comprometida en frecuencia y severidad. Existe correlación entre la edad y tiempo de menopausia y la mayor extensión de la osteoporosis. Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo aportan información adicional y complementaria a la densitometría, pero no son determinantes debido a su gran variabilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285:785-95. DOI: 10.1001/jama.285.6.785
2. Kanis J, Melton L, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The Diagnosis of Osteoporosis. J Bone Min Res. 1994;9(8):1137-42. DOI: 10.1002/jbmr.5650090802
3. Johnell O, Odén A, De Laet C, Garnero P, Delmas P, Kanis J. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. Osteoporos Int. 2002;13(7):523-6. DOI: 10.1007/s001980200068
4. Brown J, Albert C, Nassar B, Adachi J, Cole D, Davison K, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. Clin Biochem. The Canadian Society of Clinical Chemists. 2009;42(10-11):929-42. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.04.001
5. Ivaska K, Lenora J, Gerdhem P, Åkesson K, Väänänen H, Obrant K. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2622-32. DOI: 10.1210/jc.2007-1508
6. Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2000;15(8):1537-44. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1537
7. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2000;15(8):1526-36. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1526
8. Gerdhem P, Ivaska K, Alatalo S, Halleen J, Hellman J, Isaksson A, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. J Bone Min Res. 2004;19(3):386-93. DOI: 10.1359/JBMR.0301244
9. Ivaska K, Gerdhem P, Väänänen H, Åkesson K, Obrant K. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2010;25(2):393-403. DOI: 10.1359/jbmr.091006
10. Bauer D, Garnero P, Harrison S, Cauley J, Eastell R, Ensrud K, et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2009;24(12):2032-8. DOI: 10.1359/JBMR.090526
11. Sotelo W, Calvo A. Niveles de vitamina D en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis primaria. Rev Médica Hered. 2011;22(1):10-4.
12. Labronici P, Blunck S, Lana F, Esteves B, Franco J, Fukuyama J, et al. Vitamin D and its Relation to Bone Mineral Density in Postmenopause Women. Rev Bras Ortop. 2013;48(3):228-35. DOI: 10.1016/j.rboe.2012.07.003
13. Zanchetta J, Sánchez A, Rojas T, Ragi-Eis S, Campusano C, Terront A, et al. The Latin America Regional Audit. Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012. International Osteoporosis Foundation. 2012. 68 p.
14. Aguado P, Del Campo M, Garcés M, González-Casaús M, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. Osteoporos Int. 2000;11(9):739-44. DOI: 10.1007/s001980070052
15. Leib E, Lenchik L, Bilezikian J, Maricic M, Watts N. Position statements of the International Society for Clinical Densitometry: methodology. J Clin Densitom. 2002;5:S5-10. DOI: 10.1385/JCD:5:3S:S5
16. Salica D, Buceta A, Palacios S, Sanchez A, Ragis Eis S, Arriagada M, et al. Iberoamerican consensus on osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporos Int. 2010;21:S361-2.
17. Hormaza M, Delgado J, Martínez L, Acosta D, Agudelo M, Verdugo A. Utilidad de la Osteocalcina y los N-telopéptidos para la evaluación del recambio óseo en mujeres posmenopáusicas, con y sin Terapia de Reemplazo Hormonal. Rev Colomb Menopaus. 2001;7(2).
18. Cohen F, Eckert S, Mitlak B. Geographic differences in bone turnover: data from a multinational study in healthy postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 1998;63(4):227-82. DOI: 10.1007/s002239900526
19. Schlemmer A, Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. Eur J Endocrinol. 1999;140(4):332-7. DOI: 10.1530/eje.0.1400332
20. Delmas P, Eastell R, Garnero P, Seibel M, Stepan J, for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in Osteoporosis. Osteoporos Int. 2000;11(S6):S2-17. DOI: 10.1007/s001980070002
21. Schiele F, Henny J, Hitz J, Petitclerc C, Gueguen R, Siest C. Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma: biological variations and reference limits. Clin Chem. 1983;29(4):634-41.
22. Pardhe B, Pathak S, Bhetwal A, Ghimire S, Shakya S, Khanal P, et al. Effect of age and estrogen on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: a population-based study from Nepal. Int J Women's Health. 2017;9:781-8. DOI: 10.2147/IJWH.S145191
23. Meier C, Nguyen T V, Center JJ, Seibel MJ, Eisman J a. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2005;20(4):579-87. DOI: 10.1359/JBMR.041207
24. Takahashi M, Kushida K. Comparison of bone and total alkaline phosphatase activity on bone turnover during menopause and in patients with established osteoporosis. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;47(2):177-83. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.2221055.x
25. Kawai Y, Huamanchumo R, Berrocal A, Calvo A. Utilidad del Telopéptido N del Colágeno Óseo I en el manejo de pacientes con masa ósea disminuida. Rev Soc Peru Reumatol. 2000;6(2).
26. Vasikaran S. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2008;45(2):221-58. DOI: 10.1080/10408360801949442
27. Gómez M, Navarro M, Saavedra P, Quesada J, Jódar E, Sosa M. Prevalence of osteoporosis, vertebral fractures and hypovitaminosis D in postmenopausal women living in a rural environment. Maturitas. 2014;77(3):282-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.12.011