

Recibido: 24 de agosto de 2001
Aceptado: 15 de noviembre de 2001

Marcadores bioquímicos de remodelación ósea. Efectos del reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas

**Lourdes Basurto,
Renata Saucedo,
Arturo Zárate**

Unidad de Investigación
de Enfermedades
Endocrinas,
Hospital de
Especialidades,
Centro Médico
Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

RESUMEN

Objetivo: evaluar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre los marcadores bioquímicos de remodelación ósea en mujeres menopáusicas. Material y métodos: veinte mujeres entre 49 y 55 años de edad con datos de osteopenia recibieron 2 mg/día de valerianato de estradiol durante tres ciclos de 21 días, con intermedios de una semana sin medicación. Los marcadores de formación ósea revelaron un descenso de los niveles sanguíneos de osteocalcina, de 10.9 ± 1 ng/mL a 4.3 ± 0.5 ng/mL (media \pm error estándar) después de tres meses de tratamiento con estrógenos; así mismo, la fosfatasa alcalina específica de hueso descendió significativamente de 24.5 ± 1.4 U/L a 11.3 ± 1.4 U/L ($p < 0.001$). Por otra parte, la resorción ósea medida por telopeptido carboxiterminal descendió con la estrogenoterapia de 2.9 ± 0.2 mg/L a 1.6 ± 0.2 mg/L. La osteopenia inicial, diagnosticada en fémur por densitometría de doble energía, no se modificó con el tratamiento. Se concluye que la terapia hormonal de reemplazo restablece la dinámica ósea en un corto plazo y puede ser evaluada con los marcadores bioquímicos determinados en sangre.

SUMMARY

The objective of the study was to evaluate response to hormonal replacement therapy by use of biochemical bone assays. Twenty postmenopausal women (49 to 55 years of age) with osteopenia received three cycles of valerenate estradiol orally, 2 mg daily, for 21 days followed by 1 week without medication. The elevated levels of osteocalcin, 10.9 ± 1 ng/mL (M \pm SE), and skeletal alkaline phosphatase 24.5 ± 1.4 U/L, decreased significantly ($p < 0.001$) to 4.3 ± 0.5 ng/mL and 11.3 ± 1.4 U/L, respectively. In addition, C-telopeptide levels decreased from 2.9 ± 0.2 mg/L to 1.6 ± 0.2 mg/L after treatment. These results may indicate that estrogen replacement therapy normalizes the biochemical markers of bone turnover, which in turn could improve bone remodeling.

Correspondencia:
Arturo Zárate,
Hospital de México,
Agrarismo 208,
Torre A, sexto piso,
consultorio 601,
Col. Escandón,
Deleg. Miguel Hidalgo,
11800 Distrito Federal,
México.
Tel.: 5627 6913.
Fax: 5560 3744.
Correo electrónico:
azarat@mediweb.com.mx

Introducción

Uno de los aspectos que sobresalen en el territorio de la menopausia es el referente a la osteoporosis, hasta el grado de provocar más preocupación que la misma menopausia, y se han descuidado otras alteraciones metabólicas más urgentes. La densitometría ósea es incapaz de identificar cambios en la masa ósea a corto plazo cuando se utiliza terapia antirresortiva. Se ha buscado un método de valoración de la remodelación ósea que sea rápido, preciso y de bajo costo, para las mujeres menopáusicas

que se encuentran recibiendo terapia hormonal de reemplazo (HRT).¹⁻³ Las primeras técnicas para medir los marcadores urinarios de remodelación ósea resultaron imprecisas e inexactas,⁴ por lo que se han desarrollado ensayos en suero para determinar su utilidad en la práctica clínica.^{5,6}

El propósito del presente trabajo es probar si las pruebas sanguíneas en mujeres menopáusicas son capaces de estimar cambios a corto plazo en los marcadores de remodelación ósea; de igual forma se analiza la precisión de dicho método.

Palabras clave

Menopausia,
osteoporosis,
terapia de reemplazo
hormonal,
resorción ósea

Key words

Menopause,
osteoporosis,
hormone
replacement therapy,
bone resorption

Material y métodos

Se incluyeron veinte mujeres de 49 a 55 años de edad, con síntomas climatéricos y que habían sido sometidas a histerectomía cuando menos cinco años antes del estudio. En todas se encontraron valores elevados de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH), al mismo tiempo que niveles bajos de 17 β -estradiol en suero.

Fueron excluidas las mujeres con enfermedad hepática o biliar, cardiopatía, trombosis venosa, diabetes mellitus, obesidad e hipertensión arterial. En todos los casos se disponía de una mamografía reciente que excluía cáncer del seno. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social, y todas las participantes aceptaron por escrito intervenir en el estudio.

Por medio de la densitometría de doble energía se encontró que las mujeres tenían un valor entre -1 y -2.5 de la escala *T* en el trocánter del fémur. Después de las tomas de muestra de sangre para los estudios bioquímicos, se inició la administración oral de 2 mg/día de valerianato de estradiol (Schering Mexicana) durante tres ciclos de 21 días, separados por una semana sin medicación. Mensualmente las participantes asistieron a consulta para recibir la dotación del medicamento.

Los exámenes de laboratorio se repitieron en todos los casos al terminar el tercer ciclo de estradiol; la densitometría de control se pudo realizar en 16 mujeres. Ninguna de las participantes presentaron molestias y todas concluyeron el esquema terapéutico.

Estudios bioquímicos

FSH, LH y 17 β -estradiol fueron medidos en suero con las técnicas ya establecidas en el laboratorio y con las condiciones de control de calidad ya informadas previamente.⁷ La osteocalcina se cuantificó en plasma mediante un procedimiento inmunométrico con detección por quimioluminiscencia en un analizador Immulite, utilizando estuches comerciales Diagnostic Products Corporation (Los Ángeles, Ca.) y de acuerdo con el protocolo técnico específico. El análisis de control de calidad mostró coeficientes de variación, intra e interensayo por debajo de 3 %.

La fosfatasa alcalina se cuantificó por ELISA en suero, utilizando estuches comerciales de Metra Biosystem Inc. (North Whisman Road, Mountain View, Ca.); el control de calidad de este método presenta un coeficiente de variación intra e interensayo menor de 6 %. El telopeptido carboxiterminal de la colágena tipo I (ICTP) se cuantificó por RIA con estuches comerciales de Dia Sorin (Stillwater, MN); el coeficiente de variación intra e interensayo fue menor de 5 %.

Análisis estadístico

Todos los valores se expresaron como media \pm error estándar. El análisis se hizo de acuerdo con la estadística descriptiva; además, para la hipótesis se utilizó *t* de Student para grupos dependientes. Se consideró *p* < 0.05 como valor de significancia.

Cuadro I
Efecto de tres ciclos de valerianato de estradiol sobre los marcadores bioquímicos de remodelación ósea de mujeres menopáusicas

	Osteocalcina (mg/mL)	Fosfatasa alcalina (U/L)	Telopeptido carboxiterminal (mg/L)
Basal	10.9 \pm 1	24.5 \pm 1.4	2.9 \pm 0.2
Con valerianato de estradiol	4.3 \pm 0.5	11.3 \pm 1.4	1.6 \pm 0.2
Valores normales en edad reproductiva (en sangre)	3.1 \pm 0.7	11 \pm 0.7	1.3 \pm 0.2

Los valores se expresan en media \pm error estándar

Resultados

Antes de iniciar la terapia de reemplazo hormonal el nivel de osteocalcina en sangre fue de 10.9 ± 1 ng/mL; después de tres meses de valerianato de estradiol descendió a 4.3 ± 0.5 ng/mL; Por su parte, la fosfatasa alcalina disminuyó de 24.5 ± 1.4 U/L a 11.3 ± 1.4 U/L. El decremento fue significativo para los dos marcadores ($p < 0.001$). Para la resorción ósea, la concentración del ICTP basal de 2.9 ± 0.2 mg/L disminuyó significativamente a 1.6 ± 0.2 mg/L como se observa en la figura 1 ($p < 0.001$). Todas las participantes incluidas en el estudio terminaron el periodo de observación y no tuvieron efectos indeseables. Los valores post-tratamiento de los marcadores de remodelación ósea obtenidos en sangre se encontraron dentro de los límites indicados en las tablas de referencia para mujeres en etapa reproductiva (cuadro I). Los datos en la densitometría no se modificaron después de la estrogenoterapia.

Comentarios

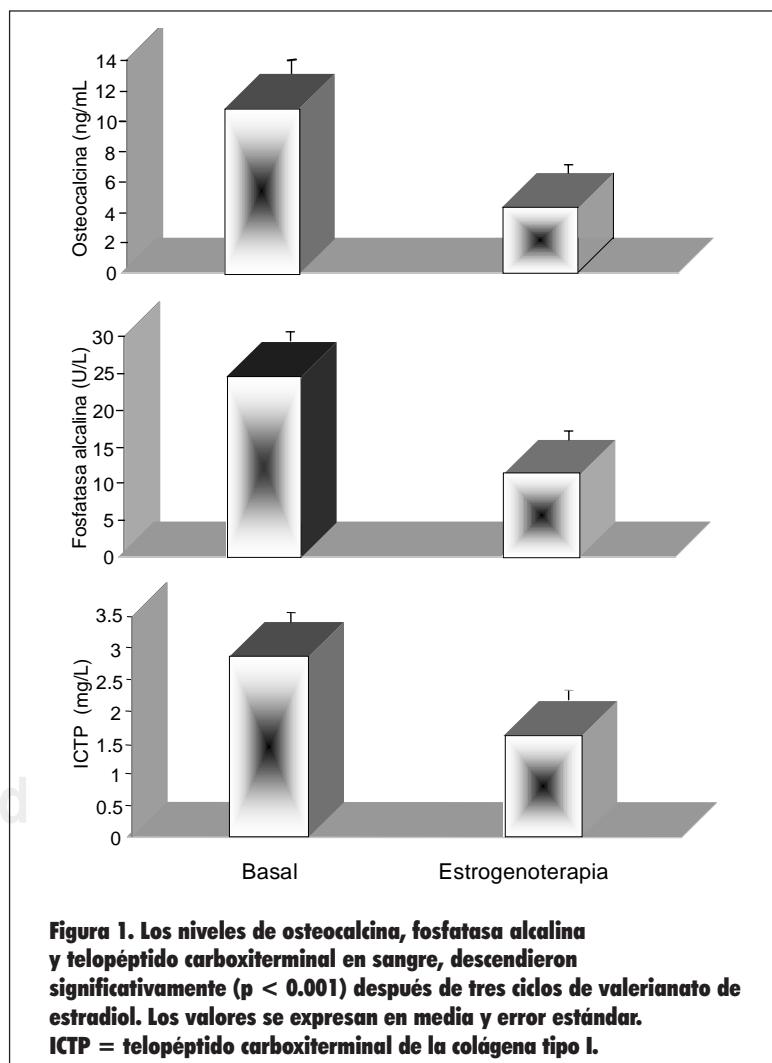
Se demostró que los marcadores bioquímicos en sangre, tanto de resorción como formación ósea, estuvieron elevados en las mujeres menoáusicas que presentaban cierto grado de pérdida ósea en la densitometría de doble energía. Se pudo demostrar que en un tiempo relativamente corto la sustitución terapéutica con estrógenos normaliza las concentraciones en sangre de los marcadores bioquímicos. Estos resultados parecen indicar, por un lado, que los marcadores miden la dinámica ósea y con ellos es posible identificar cambios a corto plazo. Por otro lado, los índices *T* en la densitometría no se modificaron después de la terapia hormonal de reemplazo.

El diagnóstico y control de la osteoporosis requiere de la disposición de métodos sencillos para evaluar con exactitud el tratamiento. Los marcadores bioquímicos pueden servir como un instrumento para estimar la efectividad terapéutica sobre el hueso y para el seguimiento a corto plazo.

Desde el punto de vista técnico, los ensayos bioquímicos son de fácil ejecución, rápidos, precisos y también tienen la ventaja de la

automatización. Además de permitir el monitoreo de la respuesta a la terapia, como se ha señalado en este trabajo, con ellos también se puede predecir la respuesta al tratamiento, identificar a mujeres osteoporóticas con pérdida ósea acelerada y con riesgo futuro de osteoporosis.⁸ Los marcadores bioquímicos representan la actividad ósea de todo el esqueleto aunque tienen la desventaja de no reflejar de manera directa el proceso de mineralización. Por lo anterior, ambos procedimientos, densitometría ósea y marcadores bioquímicos, son complementarios en el tratamiento de posmenopausia y osteoporosis: la densitometría puede indicarse en el diagnóstico inicial y para determinar el grado de mineralización; los procedimientos bioquímicos en sangre, para el seguimiento terapéutico.

Lourdes Basurto et al.
Marcadores bioquímicos
en osteoporosis



Agradecimientos

La investigación fue parcialmente financiada por la Coordinación de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. El valerianato de estradiol fue proporcionado gentilmente por Schering Mexicana. Se reconoce la labor editorial de Patricia Hernández y la asistencia técnica en las determinaciones bioquímicas por parte de Carolina Sandoval.

Referencias

1. Zárate A. Osteoporosis: ¿cuándo se debe ordenar una densitometría? *Gac Med Mex* 2001;137:91-93.
2. Riggs BL. Overview of osteoporosis. *West J Med* 1991;154:63-77.
3. Freedman KB, Kaplan FS, Bilker WB, Strom BL, Lowe RA. Treatment of osteoporosis: are physicians missing an opportunity? *J Bone Joint Surg* 2000;82: 1063-1070.
4. Uebelhart D, Gineyts E, Chapuy MC, Delmas PD. Urinary excretion of pyridinium cross links: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner* 1990;8:87-96.
5. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clinical Chemistry* 1999;45: 1359-1368.
6. Arnaud CD. Osteoporosis: Using bone markers for diagnosis and monitoring. *Geriatrics* 1996;51: 24-30.
7. Fonseca ME, Mason M, Galvan RE, Pascoe D, Ochoa R, Zárate A. Evaluation of an immuno-enzymetric assay (IEEMA) using an automatic system for determination of luteinizing hormone and follicles stimulating hormone. *Arch Med Res* 1997; 28:73-78.
8. Eastell R, Aubrey Blumsohn. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol* 1997;24:1215-1217. 