

Estudio piloto de marcadores bioquímicos de remodelado óseo en mujeres menopáusicas

GUILLERMO FEDERICO ORTÍZ-LUNA,^a

JOSÉ ROBERTO SILVESTRI-TOMASSONI,^b JESÚS RAFAEL AGUILERA-PÉREZ,^b

LUIS CARDOZA-LÓPEZ,^c BEATRIZ VELÁZQUEZ-VALASSI,^d

VICTORIANO LLACA-RODRÍGUEZ,^e JOSÉ ROBERTO AHUED-AHUED^f

RESUMEN

Objetivo: Establecer un punto de corte para los indicadores de remodelación ósea (MRO) que permitan identificar a pacientes perdedoras rápidas de masa ósea.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal y observacional. Se evaluaron 327 pacientes de primera vez en el Departamento de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología, el criterio de inclusión fue no haber iniciado terapia hormonal de reemplazo ni tratamiento contra la osteoporosis. A todas las mujeres se les determinó los MRO (deoxipiridinolina urinaria, osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea séricas) y se les realizó densitometría de vértebras lumbares y cadera con equipo DEXA NorlandXR26. El diagnóstico de normalidad, osteopenia u osteoporosis se estableció con base en las recomendaciones de la OMS.

Resultados: De las 327 pacientes, 60 (18.3%) presentaron osteoporosis, 176 (53%) con osteopenia y 91 (27.8%) fueron normales. Los resultados obtenidos de los MRO mostraron que la concentración de deoxipiridinolina permitió diferenciar los casos de desmineralización de columna; mientras que la fosfatasa alcalina definió los casos de descalcificación de cadera. Con base en las concentraciones de las pacientes sanas, se proponen los siguientes puntos de corte: osteocalcina > 6.3 nmol/mL; la fosfatasa alcalina ósea > 30.10 U/L y la deoxipiridinolina > 8.7 ng/mL.

Conclusiones: Con los puntos de corte propuestos se establece la hipótesis de un esquema de manejo que requiere ser validado a través de un estudio prospectivo.

PALABRAS GUÍA: Marcadores bioquímicos de remodelación ósea, osteopenia, osteoporosis, menopausia.

^a Jefe del Departamento de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

^b Médico adscrito al Departamento de Climaterio del INPer.

^c Residente de la Subespecialidad en Biología de la Reproducción en el INPer.

^d Unidad de Apoyo. Subdirección de Educación para la Salud del INPer.

^e Subdirector de Biología de la Reproducción del INPer.

^f Director General del INPer.

Correspondencia:

Dr. Guillermo Federico Ortiz-Luna

Departamento de Climaterio y Menopausia

Montes Urales 800, Col. Lomas de Virreyes,

México, D.F., C.P. 11000

Recibido: 19 de diciembre de 2002.

Aceptado: 30 de abril de 2003.

INTRODUCCIÓN

La densidad mineral ósea (DMO) en la mujer alcanza su pico máximo cuando se encuentra próxima a los 20 años de edad y, en condiciones normales, se mantiene relativamente constante aproximadamente hasta los 50 años, edad en la que, por lo general, empieza el climaterio.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que la valoración e interpretación de los cambios



en el metabolismo óseo se realice comparando la DMO de una mujer en particular con la distribución de poblaciones de referencia (mujeres jóvenes) a esta evaluación se le conoce como puntaje T. De esta manera, se considera *normal* cuando los valores se ubican entre la media + 1 y -0.99 desviación estándar (DE); *osteopenia* entre la media y -1 y -2.49 DE y *osteoporosis* en los casos menores a la media -2.5 DE.⁴⁻⁷ Sin embargo, estos criterios representan una valoración estática de cómo se encuentra la DMO y que define la normalidad en términos estadísticos.²

La valoración dinámica del metabolismo óseo incluye la medición de la formación y pérdida de hueso. Para evaluar la formación se utilizan tanto la fosfatasa alcalina ósea (FAO), y la osteocalcina (OC), las cuales se miden en sangre. Para medir la destrucción ósea se determina la relación de deoxipiridinolina (OXI) con creatinina urinaria, medida en una muestra de orina que se recolecta dos horas después de la primera micción.^{3,4} Estos tres marcadores de remodelado óseo (MRO), determinan el estado síntesis/destrucción de las moléculas de colágena en todo el cuerpo, las cuales se consideran que tienen una relativa especificidad para medir el remodelado óseo. De esta forma, se dice que existe mayor actividad ósea si más de uno de estos marcadores se encuentran elevados. La prueba se considera positiva cuando los valores se encuentren una desviación estándar arriba de la media. Sin embargo, no existe un acuerdo en lo referente a si el punto de corte debe esta-

blecerse en una o dos desviaciones estándar por arriba de la media.^{2,5}

Cuando los MRO se encuentran alterados, se establece que las pacientes son perdedoras rápidas de masa ósea, es decir, que presentan una pérdida de DMO superior al 3.5% por año y, por lo tanto, presentan un riesgo de padecer osteoporosis en el futuro.^{3,5}

Diversos autores, entre ellos Toth, Garnero, Yoshimura y cols.^{3,4,6} han informado que no necesariamente existe relación entre los MRO y el grado de descalcificación. Por esta razón, se considera que para establecer el pronóstico y manejo de las mujeres –en lo que a salud ósea se refiere–, se deben considerar en forma independiente los indicadores de MRO y los resultados de la densitometría. En la tabla 1 se presenta una síntesis de las posibilidades diagnósticas hipotéticas. En este punto es importante indicar que, como resultado de la variación genética, los valores normales de los diferentes indicadores de MRO presentan amplias variaciones entre las diferentes poblaciones, por lo que es conveniente generar indicadores regionales.

De lo anterior se desprende que una de las piedras angulares del manejo y tratamiento de la mujer en el climaterio, e incluso durante la vida reproductiva, es la identificación de las perdedoras rápidas de DMO, el objetivo del siguiente trabajo consiste en establecer los puntos de corte para evaluar los MRO en mujeres que asisten al Instituto Nacional de Perinatología (INPer) a fin de contar con criterios de referencia.

Tabla 1
Riesgo de fractura y manejo hipotético según resultado de los MRO y la densitometría

Marcadores de remodelación ósea	Densidad mineral ósea	Riesgo de fractura	Acciones
Perdedoras rápidas	Normal	Medio	Vigilancia a corto plazo
	Osteopenia	Alto	Tratamiento convencional
	Osteoporosis	Muy alto	Tratamiento agresivo
Perdedoras lentas	Normal	Bajo	Vigilancia a largo plazo
	Osteopenia	Medio	Vigilancia a corto plazo
	Osteoporosis	Alto	Tratamiento convencional

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional y analítico. Se estudiaron 327 pacientes consecutivas que acudieron por primera vez al Departamento de Climaterio del INPer. Ninguna mujer refirió haber iniciado terapia de reemplazo hormonal ni tratamiento para osteoporosis.

Se determinaron los siguientes marcadores bioquímicos de remodelado óseo:

1. Osteocalcina formada *de novo* o recién sintetizada en suero por inmunoensayo enzimático (Novocalcin de Metra Biosystems).
2. Fosfatasa alcalina ósea en suero por inmunoensayo de actividad enzimática (Alkphase-B Metra-Biosystems).
3. Deoxipiridinolina urinaria de 2 horas postmicción, este marcador tiene una especificidad del 100% y una alta sensibilidad. Se utilizaron reactivos de los laboratorios Pyrilinks-D, Metra Biosystems.

Todas las determinaciones se efectuaron dentro del programa de control de calidad del laboratorio central y el coeficiente de variación fue $< 5\%$.

Adicionalmente, se realizó una evaluación de densitometría ósea de columna lumbar (vértebras L2 a L4) y de cadera, para lo cual se utilizó un equipo DEXA NorlandXR26 de primera generación (1991) con software XR, v. 2.5, actualizado. Los valores obtenidos se expresaron en g/cm^2 . Los valores de "T" se obtuvieron a partir de la comparación de la densitometría ósea en g/cm^2 de cada una de las mujeres evaluadas con los valores de una población de referencia de mujeres adultas jóvenes "caucásicas". Se consideró como densidad ósea normal a los valores entre la media ± 1 DE; osteopenia a los valores entre la media y -1 y -2.49 ; y osteoporosis a los valores por abajo de la media -2.5 DE. Todas las determinaciones fueron realizadas por personal previamente estandarizado, el coeficiente de variación para columna es de 0.89% , y para cadera 0.57% , realizado con triple estudio en 14 pacientes durante el año 2002 en

el equipo *Norland* mencionado; y el coeficiente de variación para el *Phantom*, (estándar extremo), en el año 2002, fue de 0.44% .

Para el grupo general y para los subgrupos se describen las medidas de dispersión y de tendencia central para las variables consideradas. Con fines de análisis, se compararon las diferencias en los valores de la densidad mineral ósea de los tres subgrupos con cada uno de los marcadores de remodelado óseo, utilizando la prueba de Kruskal-Wallis. Todos los análisis se realizaron con el apoyo del paquete SPSS versión 11.0.

RESULTADOS

Se estudiaron 327 pacientes que ingresaron en el Departamento de Climaterio. La edad fue de 56 años (± 7.6), el promedio de años posmenopausia fue de $9.3 (\pm 7.6)$; el índice de masa corporal arrojó una media de $27.4 (\pm 4.2)$; la frecuencia de pacientes con sobrepeso fue de 43.7% y la de obesidad de 26.6% , determinando que siete de cada 10 mujeres presentará problemas de sobrepeso, la diferencia entre la estatura y la brazada promedio fue de menos $2.6 \text{ cm} (\pm 9.0)$ (Tabla 2).

Como ya se indicó, a las 327 pacientes se les practicó una densitometría ósea de columna y cadera, de donde se obtuvo el promedio para las vértebras L2 a L4, el promedio general del grupo se ubicó en un valor de "T" = -1.5 , lo que equivale a diagnóstico de osteopenia. El promedio en cadera fue de -1.7 de utilizando como referencia el cuello de fémur (Tabla 3).

De acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS: 91 pacientes fueron clasificadas como normales (27.8%); 173 con osteopenia (53.8%); y 60 con osteoporosis (18.3%). La figura 1 muestra los grados de descalcificación según los criterios de la mencionada entidad.

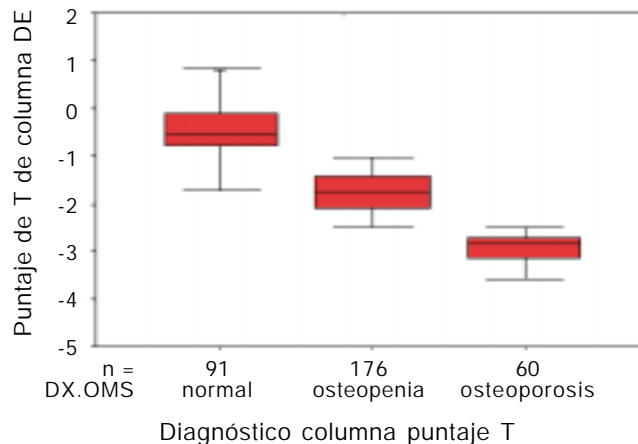
Los marcadores de RMO se describen de forma percentilar dado que su distribución no fue gaussiana. En la tabla 4 se presentan los tres indicadores de RMO según la evaluación densitométrica. Como se puede observar, la deoxipiridinolina mostró capacidad para diferenciar la DMO de vértebras lumbares. Sin embargo, llama la atención que las mujeres



con osteoporosis presentaran concentraciones más bajas que los otros dos grupos, siendo que este es un indicador de degradación de tejido óseo. La fosfatasa alcalina mostró diferencias estadísticamente significativas en su distribución dependiendo del grado de descalcificación de la cadera. En este caso, de acuerdo a lo esperado, las mujeres con osteoporosis mostraron valores significativamente menores a aquellos de los otros dos grupos.

Con base en lo anterior, se consideró que se podía clasificar a una mujer como perdedora rápida cuando dos o más indicadores se encontraran por arriba de la P75 de los valores del grupo de mujeres con densitometría normal para la región lumbar o la cadera, dependiendo del caso que se tratara. Los puntos de corte que se proponen son: osteocalcina > 6.3 nmol/mL; fosfatasa alcalina ósea > 30.10 U/L y deoxipiridinolina > 8.7 ng/mL.

Figura 1
Distribución de la densidad mineral ósea en valores T, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS (normal, osteopenia, osteoporosis)



ANOVA, $F_{533.22} p < 0.01$.

Tabla 2
Variables descriptivas en pacientes del Departamento de Climaterio (n = 327)

Variables	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Edad	56 \pm 7.7	32	79
Años de menopausia	9.3 \pm 7.6	0	34
Peso (kg)	64 \pm 10.3	40	104
Estatura (m)	1.53 \pm 0.06	1.35	1.74
Índice de masa corporal	27.4 \pm 4.2	18.20	40.60
Brazada (cm)	1.55 \pm 0.07	1.39	1.72
Diferencia brazada/estatura	1.39 \pm 0.10	-0.16	1.52

Tabla 3
Distribución de la densidad mineral ósea en valores T (n = 327)

Densitometría	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Región lumbar (L2-L4)			
Masa ósea (g/cm ²)	0.902 \pm 0.154	0.510	1.360
Valor de T	-1.50 \pm 0.97	-3.9	1.2
Cuello del fémur			
Masa ósea (g/cm ²)	0.800 \pm 0.117	0.420	1.090
Valor de T	-1.70 \pm 0.90	-4.9	0.7

Tabla 4
Distribución de los marcadores de remodelo óseo (n = 327)

Marcadores de remodelado óseo	DMO clasificada según criterios OMS			Kruskal-Wallis
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	
Vértebras lumbares (L2-L4)				
Deoxipiridinolina nmol/mL	6.80 (5.30-8.67)	6.80 (5.20-9.00)	5.90 (3.90-7.35)	7.32 p = 0.02
Osteocalcina ng/mL	4.60 (3.50-6.30)	4.80 (3.70-6.97)	5.29 (3.60-9.40)	1.95 p = 0.377
Fosfatasa alcalina U/L	23 (17.98-28.58)	22.10 (17.30-29.55)	21.10 (15.73-28.52)	1.18 p = 0.55
Cadera				
Deoxipiridinolina nmol/mL	6.71 (4.30-8.50)	6.90 (5.20-8.87)	6.30 (4.75-8.50)	1.51 p = 0.470
Osteocalcina ng/mL	4.60 (3.50-6.10)	5.00 (3.70-7.10)	4.50 (3.30-6.77)	2.59 p = 0.274
Fosfatasa alcalina U/L	23.90 (18.20-30.10)	22.10 (17.20-30.40)	20.00 (16.05-26.50)	6.34 p = 0.042

P50 (P25-P75).

Tabla 5
Porcentaje de mujeres identificadas como perdedoras rápidas o lentas según grado de descalcificación en columna o cadera

Marcadores de remodelación ósea	Densidad mineral ósea	% de casos	
		Columna	Cadera
Perdedoras rápidas	Normal	4.9%	3.7 %
	Osteopenia	12.9%	12.9%
	Osteoporosis	3.4%	4.6 %
Perdedoras lentas	Normal	23.1%	15.7%
	Osteopenia	40.4%	41.3%
	Osteoporosis	15.1%	21.6%

Por último, y tomando en cuenta los criterios establecidos, se clasificó a las mujeres en perdedoras rápidas y lentas para cada uno de

los tres grupos de evaluación de la DMO, los resultados se presentan en la tabla 5. Como se puede observar, no existen diferencias signifi-



ficativas entre el número de casos clasificados según el referente óseo (columna o cadera). En términos generales, el número de perdedoras lentas es mayor que el de perdedoras rápidas.

DISCUSIÓN

La muestra estudiada presenta una amplia variabilidad con respecto a su edad y tiempo de posmenopausia, por lo que constituye una población idónea para establecer valores de referencia.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad, al igual que en la población general, es prevalente, por lo que habría que ponderar el efecto de esta variable sobre la salud ósea.

Una de cada dos mujeres presentaba osteopenia y dos de cada 10 tenían osteoporosis, lo cual representa un grave problema de salud en esta población. De hecho, esta prevalencia es similar a la observada en otros estudios, en donde la osteopenia se presenta en el 39% y la osteoporosis en el 31% de la población, con media de 58.6 años.⁸

En lo que se refiere a los MRO, aproximadamente el 24% de las mujeres fueron clasificadas como perdedoras rápidas, lo cual

las pone en franco riesgo de presentar alteración de su salud ósea; ya que la probabilidad de perder masa ósea es de 3.5 a 5.0% por año.¹⁻⁶

Los marcadores de remodelado óseo se han utilizado para determinar el recambio en el metabolismo del hueso, la elevación de lo mismo por arriba de una desviación estándar. De acuerdo con la literatura, la correlación entre MRO y osteopenia es de 0.4 a 0.7 y esta asociación aumenta al utilizar varios marcadores para determinar el diagnóstico. Sin embargo, en el presente estudio transversal sólo encontramos significativa asociación entre DMO y deoxipiridinolina y fosfatasa alcalina.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de osteoporosis fue de 18.3%.
2. Se encontró una asociación significativa entre la DMO y la deoxipiridinolina/columna y entre fosfatasa alcalina y DMO de cadera.
3. Se propone un modelo hipotético de riesgo de fractura y manejo de acuerdo con el grado de descalcificación y los indicadores de MRO. Este modelo requiere ser validado a través de estudios longitudinales.

ABSTRACT

Objective: Determine the BBM values and BMD in "health" patients, with osteopenia and osteoporosis as well as the association between biochemical bone markers and bone mineral density to determine Mexican patients during climacteric state in the Instituto Nacional de Perinatología.

Methodology: A descriptive study of the biochemical bone markers (BBM) in patients (women) with osteopenia and osteoporosis. We determine the classification (normal, osteopenia and osteoporosis) with the values of the bone densitometry with the DEXA NorlandXR26 equipment. All the patients never had the background of have taken hormonal replacement therapy, also osteoporosis treatment. This study was transversal and observational.

Results: Sixty patients (18.2%) had osteoporosis, 176 (53%) osteopenia and 91 (27.8%) normal. We found a significant association between deoxipiridinoline and bone densitometry measure. As lower we find the bone densitometry measure, higher we found the deoxipiridinoline value.

Conclusions: As we compare deoxipiridinoline with each group of bone densitometry values, we found a significative difference between the three groups (normal, osteopenia and osteoporosis) with a $p = 0.02$.

KEY WORDS: *Biochemical bone markers, osteopenia, osteoporosis.*

REFERENCIAS

1. Clifford J, Hiller TA, Beck TJ, Rizzo JH, Pedula KL, Stone KL, Cauley JA. Osteoporosis and metabolic bone disease. Clin Lab Med 2000; (9): 489-502.
2. Toth CI, Dumon JC, DiRomana S, Kheddoumi N, Chebal H, Body JJ. Comparative study of the sensitivity of biochemical markers of bone formation in patients with osteopenia or osteoporosis. Osteoporos Int 2002; 13(Suppl 1): 57.
3. Yoshimura N, Nakatsuka K, Nishizawa Y, Sakata K, Hashimoto T. Biochemical markers and bone turn over and bone loss among men and women in a rural community in Japan, 1993-2000. The Taiji Study. Osteoporos Int 2002; 13(Suppl 1): 60.
4. Eastell R, Farlay D, Panczer G, Dupin-Roger I, Simi C, Buffet A. Bone markers. Biochemical and clinical perspectives. UK. Martin Dunitz LTD, 1a ed. 2001: 49-65.
5. Garnero, P, Eastell R, Delmas PD. High and low bone turnover classification of postmenopausal women by biochemical markers: influence of the day-to-day variability: the impact study. Osteoporos Int 2002; 13(Suppl 1): 52.
6. Panyakhamalerd K, Guthrie JR, Erbas B, Poon C, Ennerstein L, Ebeling PR. Biochemical, hormonal and genetic determinations of transmenopausal bone loss differ according to skeletal site. Osteoporos Int 2002; 13: 98 (P322MO).
7. Rivera-Espinoza G, Cordero Y, Ramos J, Marcano L. High remodeling turn over in Venezuelan osteoporotic patients. Osteoporos Int 2002; 13(Suppl 1): 58.
8. Balogh A, Bhattoa H, Bettembuk P. Osteoporosis risk profile and bone mineral density among postmenopausal women in a Hungarian region. JBMR 1999; 14(Suppl 1): 508-9.

