

# Marcadores de remodelado óseo y osteoporosis

**Palabras clave:** Osteoporosis, marcadores de remodelado óseo, utilidad clínica, densidad mineral ósea, pérdida ósea, marcadores de formación y resorción, utilidad clínica.

**Key words:** Osteoporosis, bone turnover markers, clinical utility, bone mineral density, bone loss, formation and resorption markers, clinical utility.

Recibido: 25/05/2011  
Aceptado: 17/06/2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

José Roberto Barba Evia\*

\* Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Correspondencia:

José Roberto Barba Evia  
Calle 34 por 41 No. 439. Exterrenos "El Fénix"  
Col. Industrial, 97150 Mérida, Yucatán, México  
Tel: (01999) 9-22-56-56 ext. 61680 y 61681  
E-mail: jose.barbae@imss.gob.mx

113

## Resumen

Gracias a los avances en el campo de la investigación, en la actualidad es posible prevenir el desarrollo de enfermedades que pueden ser detectadas durante la infancia o incluso antes del nacimiento, lo que permite tomar acciones encaminadas a mejorar la calidad de vida en la edad adulta de aquellos individuos portadores de dichas afecciones. Sin embargo, a pesar de estos avances, la osteoporosis ha ganado terreno como uno de los problemas de salud que afectan a millones de personas en todo el mundo y si aunado a esto tomamos en cuenta: que las expectativas de vida en promedio en la población es cercana a los 75 años, que esta enfermedad afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas y que la supervivencia de la mujer es mayor que la de los varones; el pronóstico es desalentador para este grupo de personas. Afortunadamente, hoy podemos decir que contamos con las herramientas diagnósticas apropiadas para detectar oportunamente esta enfermedad, o bien a los pacientes que tienen el riesgo de desarrollarla. El problema radica en la falta de consensos que permitan su estandarización para poder ser utilizadas como métodos de tamizaje.

## Abstract

Thanks to the advances in the field of the investigation, it at the present time is possible prevent the development of illnesses that they could be detected during the childhood or even before the birth, what allows to take actions guided to improve the quality of life in the mature age of those individual payees of happiness affections. However, in spite of these advances, the osteoporosis has won land how one of the problems of health that affect to millions of people in everybody, and if joined to this, we considered that the expectations of life on the average in the population is near to the 75 years, that this illness affects mainly to postmenopausal women, and that the overlife of the woman is old that in the males, the presage is contradictory for this group of people. Fortunately, we today could say that we had the diagnostic tools appropriate in order to detect this illness or those patients that they have the risk of developing it, the problem resides then, in the lack of consents that permit their standardization in order to could be used like methods of screening.

## Introducción

**E**l tejido óseo histológicamente es un tipo especializado de tejido conectivo, constituido por células óseas, así como de una sustancia fundamental denominada matriz extracelular (MEC), ésta se halla mineralizada en su mayor parte, lo que le proporciona su característica rigidez y dureza.<sup>1</sup>

Las funciones más importantes del esqueleto son: protección, soporte, sitio de anclaje muscular para la locomoción y homeostática, ya que se le considera como el órgano fundamental en la reserva de iones para el organismo, especialmente calcio y fósforo.<sup>2,3</sup>

El tejido óseo sufre un proceso de recambio constante denominado remodelado óseo, lo cual le permite renovarse y responder a mediano y largo plazo a las necesidades mecánicas y metabólicas del organismo. Las células osteoprogenitoras (constituidas por osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) participan en este proceso.<sup>4,5</sup>

El mecanismo mediante el cual se puede llevar a cabo esta remodelación se basa en el acoplamiento de los procesos de resorción realizado por los osteoclastos y el de formación por los osteoblastos; existiendo balance entre estos dos procesos mediante factores interrelacionados entre sí, dentro de los que se pueden mencionar, entre otros: genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales. Es importante señalar que durante este proceso no existen cambios ni en la estructura ni en el volumen óseo. El desacoplamiento del proceso inducido por diferentes factores conlleva a enfermedades óseas tales como osteoporosis, osteosclerosis, osteopetrosis y enfermedad ósea adinámica. Cada ciclo de remodelado óseo consta de cinco fases: quiescente, activación, resorción, formación y mineralización.<sup>5,6</sup>

El remodelado óseo puede valorarse de forma directa mediante histomorfometría a partir de la biopsia ósea; o bien, de forma indirecta mediante la determinación de una serie de constituyentes de la sangre y la orina, denominados marcadores bioquí-

micos del remodelado óseo; por ejemplo, enzimas u otras proteínas secretadas por los osteoblastos u osteoclastos, o productos que se originan durante la formación o la degradación del colágeno tipo I (principal proteína que forma la matriz orgánica del hueso).<sup>7</sup>

Los marcadores óseos, por lo tanto, pueden clasificarse en dos tipos: formación y resorción. Los marcadores de formación incluyen los siguientes: fosfatasa alcalina, osteocalcina y propéptidos carboxi terminal del procolágeno tipo I. Los marcadores de resorción comprenden: fosfatasa ácida resistente al tartrato, cociente calcio/creatinina, piridinolina y deoxipiridinolina libres, hidroxiprolina, telopéptido carboxi y aminoterminal del colágeno tipo I.<sup>8,9</sup>

La osteoporosis es un trastorno esquelético generalizado, se caracteriza por disminución en la masa ósea y deterioro en la calidad del tejido, lo que incrementa su fragilidad y, por lo tanto, el riesgo de fractura.<sup>10</sup>

Estos marcadores se constituyen como un método auxiliar de diagnóstico no invasivo en pacientes con osteoporosis, los cuales pueden ser de gran utilidad en tres áreas:

- a) Predicción de pérdida de masa ósea.<sup>11</sup>
- b) Predicción de fracturas.<sup>11</sup>
- c) Evaluación del tratamiento.<sup>11</sup>

## Anatomía del hueso

Durante mucho tiempo se pensó que los huesos desempeñaban funciones estrictamente mecánicas dentro del organismo; sin embargo, los primeros estudios de los elementos estructurales óseos comenzaron a cambiar esta idea, concluyendo que el hueso debe ser considerado como un órgano con actividad metabólica importante y con múltiples funciones dentro del organismo, pero los mecanismos moleculares que regulan estas funciones en la actualidad son poco conocidos. La principal diferencia del hueso con respecto a los demás

tejidos del organismo radica básicamente en las siguientes características:<sup>12-14</sup>

- a) Se encuentra casi totalmente mineralizado (70-90%).
- b) Contiene 98% del calcio del organismo.
- c) Contiene hasta 90% de colágeno (frente a 10% en tejidos blandos); por lo tanto, el colágeno juega un papel crítico en la estructura y función del tejido óseo (*cuadro I*).<sup>12-14</sup>

El esqueleto humano consta de alrededor de 200 elementos. Morfológicamente se distinguen dos formas de hueso: cortical o compacto (85%) presente en los huesos largos de los miembros y trabecular o esponjoso (15%) prevalente en el esqueleto axial. El hueso cortical se observa como una masa sólida, donde las láminas de la MEC se disponen de manera concéntrica alrededor de conductos denominados de Havers, los cuales contienen tejido nervioso y vasos sanguíneos. El

hueso trabecular recibe este nombre debido a que el tejido se dispone formando trabéculas, creando cavidades ocupadas por la médula ósea, la cual puede ser médula amarilla (compuesta principalmente por grasa) o médula roja (sitio de producción de los precursores de las células sanguíneas).<sup>13-15</sup>

Las superficies de los huesos largos que forman parte de las articulaciones se recubren de cartílago articular, mientras que el resto de la superficie se recubre de tejido conjuntivo formando el periostio y endostio, altamente vascularizados, a través de los cuales los vasos sanguíneos se distribuyen a todo el hueso para llevar a cabo su irrigación y de donde migran células precursoras óseas requeridas en los procesos de reparación o de remodelado.<sup>13</sup>

## Células óseas

El tejido óseo está compuesto de varios tipos de células mesenquimatosas (osteoblastos, condrocitos, mioblastos y células del estroma de la médula ósea que incluye adipositos), las cuales se cree se originan de progenitores mesenquimatosos comunes.<sup>18</sup>

Fisiológicamente, cuatro tipos de células óseas son las principales responsables directas de su formación y mantenimiento: pericitos, osteoclastos, osteoblastos y osteocitos, que representan entre 2-5% del peso total del hueso. La actividad de estas células está determinada por un gran número de factores humorales sistémicos y locales, así como por las interacciones con células vecinas y con diversos fármacos (*cuadro II*).<sup>13,14</sup>

**Pericitos.** Células planas similares a los fibroblastos, las cuales forman una membrana continua que recubre por completo las superficies libres del hueso.<sup>13,14</sup>

**Osteoblastos y osteocitos.** Son células que pertenecen al mismo linaje celular y derivan de las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea. Se les denomina osteoprogenitoras por su capacidad de proliferación y diferenciación (función controlada por genes pertenecientes a la familia Hedgehog); sin embargo, sigue siendo una

**Cuadro I.** Componentes de la fortaleza ósea.<sup>16,17</sup>

Cantidad ósea
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masa</li> <li>• Densidad mineral</li> <li>• Tamaño</li> </ul>
Calidad ósea
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propiedades estructurales               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Macroarquitectura                   <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Geometría</li> </ol> </li> <li>B. Microarquitectura                   <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Conectividad</li> <li>2. Espesor</li> <li>3. Porosidad cortical</li> </ol> </li> <li>C. Acumulación de daños.</li> </ol> </li> <li>• Propiedades materiales               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Mineralización</li> <li>B. Colágeno (Matriz)</li> <li>C. Microfracturas</li> </ol> </li> <li>• Producción ósea (tasa de remodelado)               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Resorción</li> <li>B. Formación</li> </ol> </li> </ul>

**Cuadro II.** Factores humores y farmacológicos que actúan sobre las células óseas.<sup>14</sup>

Osteoblastos	Osteoclastos
Hormona paratiroidea (HPT)	Calcitonina
1,25-dihidroxi-vitamina D	Bifosfonatos
Corticoides	Interleucina I
Factor de crecimiento similar a la insulina	Factor estimulante de colonias
Factor de crecimiento tisular $\beta$	Factor de crecimiento tisular $\alpha$
Interleucina 6	Factor de crecimiento tisular $\beta$
Péptido relacionado con HPT	Nitrato de galio

incógnita cuáles son los mecanismos moleculares mediante el cual se lleva a cabo este proceso.<sup>19,20</sup> Los osteoblastos son células grandes (20-30  $\mu\text{m}$ ), de forma poliédrica, con citoplasma basófilo y con aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso de tamaño importante; su vida media oscila entre 1-10 semanas, al término de las cuales desaparecen por apoptosis o se transforman en osteocitos (15%), o en células limitantes o de revestimiento. Su principal función es la síntesis (matriz orgánica u osteoide a un ritmo de 2-3  $\mu\text{m}/\text{día}$ ), secreción, depósito y orientación de las proteínas de la fase orgánica; posteriormente, desencadena cambios que permiten al componente proteico formar pequeñas depresiones (100  $\mu\text{m}$ ) sobre la matriz ósea, las cuales se rodearán por parte de la membrana plasmática de esta célula, rica en enzimas como fosfatasa alcalina y pirofosfatasa, lo que aumenta la concentración local de fosfato y calcio, creando centros de nucleación de las sales que le permite su mineralización (a un ritmo de 1 a 2  $\mu\text{m}/\text{día}$ ); una vez que esto sucede, el osteoblasto se programa para su apoptosis.<sup>13,20-24</sup>

Los osteocitos son en realidad osteoblastos que han concluido su función de síntesis de matriz, tomando la responsabilidad de registrar la tensión que soporta el hueso circundante, el envío de señales a células vecinas para iniciar la remodelación ósea, así como de llevar a cabo el proceso de osteólisis osteocítica, en la cual se reabsorben las sales

amorphas de calcio y de fosfato depositadas en la fase mineral. Estas células se encuentran inmersas en la MEC, es decir, se encuentran inmersas en lagunas osteocíticas bañadas por líquido tisular en la superficie del tejido óseo. Se constituyen como las células más abundantes del hueso, son de forma estrellada lo que les permite organizarse como un sincitio interconectadas formando una única estructura y, al igual que el osteoblasto, presentan los mismos marcadores de superficie así como un marcador específico que es el CD44+.<sup>13,20-24</sup>

**Osteoclastos.** Células multinucleadas, grandes (100  $\mu\text{m}$ ), ricas en mitocondrias y vacuolas con especificidad tisular localizadas en la superficie del tejido y que pertenecen al sistema mononuclear fagocítico, ya que son originadas de las colonias formadoras de granulocitos y macrófagos provenientes de la célula tallo hematopoyética como resultado de su interacción con precursores de los osteoblastos, cuya principal función es la resorción ósea, la cual se lleva a cabo mediante la acción de enzimas ácidas y proteolíticas mismas que disuelven el mineral y digieren la matriz proteica. Los osteoclastos presentan dos características especiales en su membrana: un borde en cepillo, donde tiene lugar la resorción y una zona clara rica en microfilamentos que le sirve de anclaje a la matriz, lo que le permite movilizarse a la zona para reabsorber y posteriormente la adhesión a la superficie ósea mineralizada. La actividad de estas células está regulada por varias citocinas, incluyendo IL-1, -6 y -11, factores estimulantes de colonias, así como hormonas calciotrópicas. Recientemente, han sido reconocidos a los siguientes miembros de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral como factores clave en la osteoclastogénesis, así como de la activación de estas células, lo que incrementa su capacidad resorptiva: a) activador del factor ligando nuclear- $\kappa\text{B}$  (RANKL), b) activador del factor nuclear  $\kappa\text{B}$  (RANK) y c) osteoprotegerina. El descubrimiento de estos receptores se ha asociado con las siguientes patologías: osteoporosis postmenopáusica,

osteoporosis inducida por glucocorticoides, artritis reumatoide, lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, calcificaciones vasculares, así como en desordenes genéticos.<sup>13,14,20-22,25,26</sup>

En estado de maduración, el osteoclasto se activa por medio de mensajeros que inducen el inicio del remodelado óseo, lo que provoca su polarización, desarrollando cambios estructurales internos, básicamente caracterizados por reorganización de su citoesqueleto, formando un compartimiento denominado laguna de Howship, el cual se acidifica por la secreción de hidrogeniones y posteriormente existe liberación de enzimas líticas, lo que completa el proceso. La supervivencia del osteoclasto maduro y su participación en resorciones sucesivas están reguladas por diversas hormonas y citoquinas.<sup>13,17</sup>

## Matriz orgánica

Representa un tercio del peso del hueso, también es denominada sustancia osteoide o matriz osteoide (componente mayor del hueso), sobre la cual se depositan las sales minerales que constituyen la matriz mineral ósea. Se caracteriza bioquímicamente por estar formada por una mezcla de diferentes tipos de proteínas entre las que destaca el colágeno en 90%, y de éste 95% es del tipo I y 5% del tipo V; se dispone en forma de laminillas paralelas, formando ángulos rectos con las laminillas contiguas, lo que le confiere resistencia tensional. El restante 10% se encuentra constituido por glicoproteínas, (osteocalcina, osteonectina y fibronectina), proteoglicanos (condroitín, queratán-sulfato) y citoquinas. Esta porción proteica participa en la regulación de la mineralización, migración (osteoclastos), proliferación y diferenciación celular, lo que origina núcleos de mineralización para osteoblastos.<sup>13-15,20</sup>

## Fase mineral

Representa entre 65-70% del peso óseo. Se encuentra formado por el depósito de sales amorfas sobre el osteoide —principalmente fosfato de

calcio en forma de pequeños cristales de hidroxapatita constituido por calcio, fosfato y carbonato (en proporciones de 10:6:1):  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  y en menor proporción por magnesio, sodio, potasio, manganeso y flúor—, las cuales intervienen en la homeostasis mineral, confiriendo al hueso resistencia a las fuerzas de compresión.<sup>13-15,20</sup>

## Tipos de osificación

Embriológicamente, existe evidencia que establece dos diferentes lineajes de donde proviene el esqueleto temprano: los huesos del cráneo se desarrollan del mesodermo (cresta cráneo-neural), el esqueleto apendicular (hueso de las extremidades) deriva del mesodermo lateral y el esqueleto axial (columna vertebral, costillas y esternón) surge de los somitas. La osteogénesis sucede a través de dos procesos, la osificación intramembranosa o directa en la que existe diferenciación directa de las células del mesénquima a osteoblastos; y la endocondral o indirecta en la cual la condensación del mesénquima da origen a la proliferación intersticial de columnas de condrocitos. La diferenciación de las células del mesénquima a osteoblastos coincide con la vascularización del centro de los sitios de osificación momento, en el cual se inicia el remodelado del hueso recién formado.<sup>13,27</sup>

## Fisiología ósea

El esqueleto se encuentra formado por millones de unidades funcionales básicas de remodelado, las cuales son las responsables de la renovación del tejido óseo mediante el acoplamiento de los fenómenos de formación y resorción. El ciclo de remodelado óseo que va de la resorción a la síntesis y a la mineralización, en el hombre se completa normalmente en un periodo de 3-6 meses (proceso lento pero constante) y predomina la duración de la fase formativa (meses) sobre la resorptiva (días). Durante la fase de remodelamiento solamente se altera la arquitectura interna del hueso.<sup>28,29</sup>

## Ciclo de remodelamiento óseo

Es indispensable tener una correcta salud ósea para que el esqueleto pueda cumplir con sus tres funciones fundamentales: a) mecánica, b) protectora y c) metabólica.<sup>10</sup>

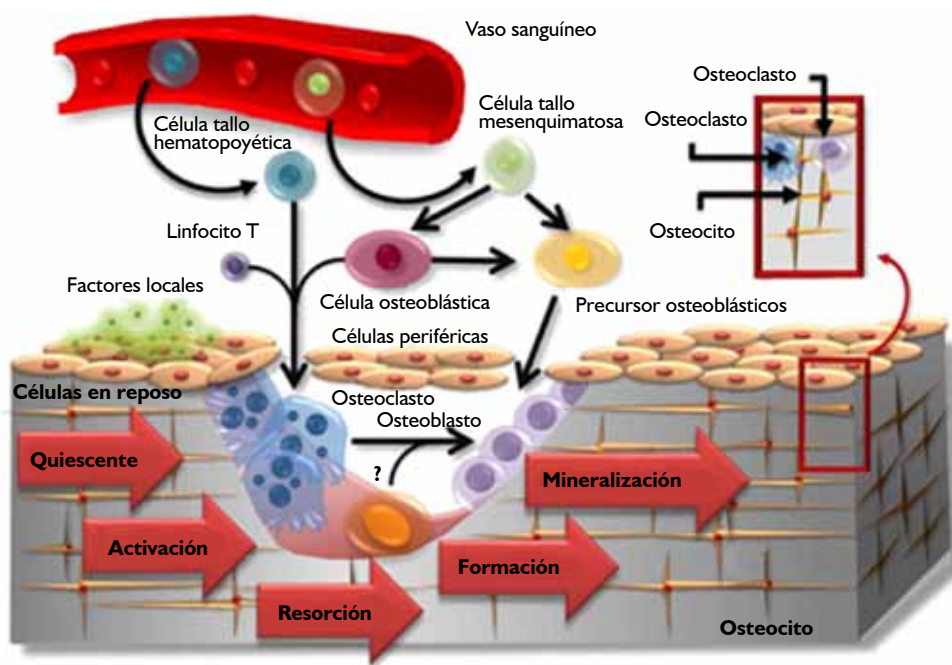
El hueso es un tejido dinámico que constantemente se remodela en respuesta al estrés mecánico y cambios hormonales. Durante la infancia y adolescencia, debido a la acción combinada de factores genéticos, hormonales y ambientales, el proceso de formación excede a la resorción, por lo que los huesos crecen tanto en largo como en espesor; cambian de forma, aumentando su masa y densidad, llegando hasta una meseta que se alcanza entre los 30 y 40 años de vida.<sup>15,28,30</sup>

La acumulación de minerales durante la fase de crecimiento se produce en diversos modos y tiempos en los dos tipos de tejido óseo. El aumento de densidad del hueso trabecular ocurre en relación a la maduración sexual. El hueso cortical se consolida definitivamente luego de los 20 años de edad del individuo.<sup>15</sup>

Dentro de los factores ambientales más importantes para el desarrollo óptimo del hueso se encuentran: la actividad física, el adecuado aporte de calcio con la alimentación y la disponibilidad de vitamina D.<sup>15</sup>

Las fases de remodelado óseo se divide en las siguientes fases (figura 1):

1. Fase quiescente. Se le denomina así al estado de reposo del hueso. En esta fase, cierto número de osteoblastos involucrados en la remodelación pueden ser incorporados en la matriz ósea y diferenciarse de osteocitos, otros quedan sobre la superficie ósea como células de revestimiento y otra parte de ellos mueren por apoptosis.<sup>5,31</sup>
2. Fase de activación. Fase previa a la resorción, determinada por la presencia de microfracturas detectadas sobre las células limitantes que recubren la superficie del hueso (osteoblastos). Cuando estas células se retraen, permiten la digestión de la membrana endóstica por acción de las collagenasas, provocando la atracción de los osteoclastos provenientes de los vasos



**Figura 1.** Fases del remodelado óseo en la superficie del hueso trabecular. Origen y localización de las células óseas.<sup>5,13,32</sup>



- sanguíneos al quedar expuesta la superficie mineralizada.<sup>5,31</sup>
3. Fase de resorción. Inicia cuando los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso y comienzan a reabsorber hueso en dos etapas: primero disolviendo la matriz mineral (solubilizándola) y posteriormente digestión de la matriz osteoide, provocando su descomposición. Esta fase es finalizada por los macrófagos, lo que permite liberar factores de crecimiento (*figura 2*).<sup>5,31</sup>
  4. Fase de formación. En las zonas de resorción, se produce agrupamiento de preosteoblastos, los cuales son atraídos por los factores de crecimiento previamente liberados. Estos preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la cual se adhiere el nuevo tejido, expresando proteínas morfogenéticas óseas responsables de la diferenciación celular. Posteriormente, los osteoblastos ya diferenciados sintetizan la sustancia osteoide que llenará las zonas horadadas por los osteoclastos, para que después de 11 días comience la fase de mineralización del osteoide, relleno completamente la cavidad aproximadamente entre 2-3 meses (*figura 2*).<sup>5,31</sup>

5. Fase de mineralización. Ocurre a los 30 días del depósito osteoide, finalizando a los 130 días en el hueso cortical y a los 90 para el trabecular. Culminada esta etapa, comienza nuevamente la fase quiescente.<sup>5</sup>

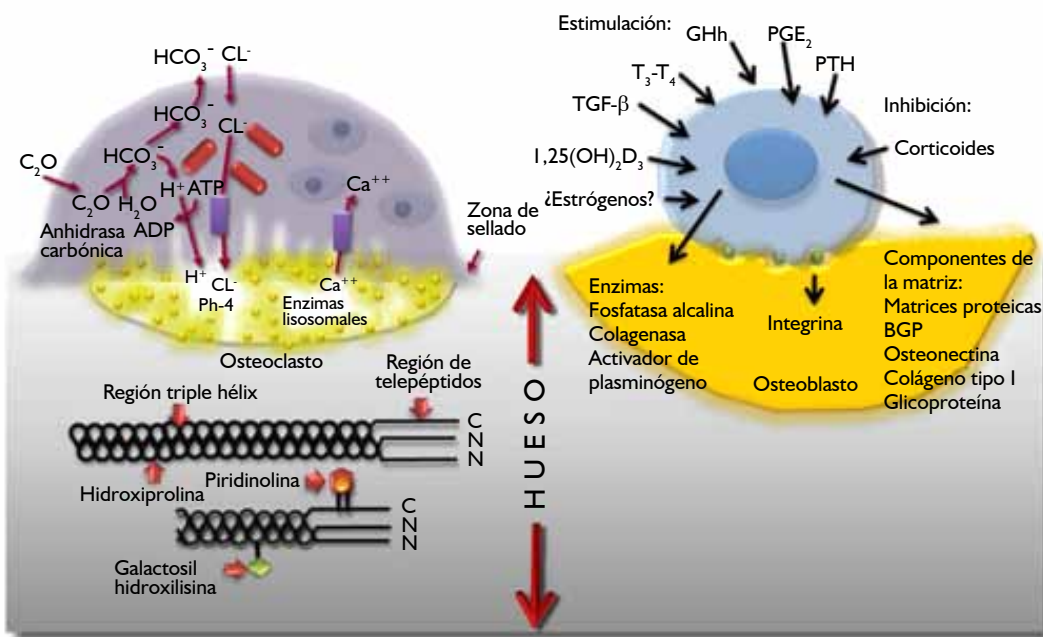
En el *cuadro III* se resume la estadística del ciclo de remodelado óseo en el adulto.<sup>23</sup>

## Factores reguladores del remodelado óseo

Como se comentó anteriormente, el balance entre la resorción y formación está influenciado por una serie de factores interrelacionados entre sí dentro de los que se incluyen los siguientes:

**Genéticos.** Entre 60-80% del desarrollo máximo de la masa ósea se transmite de padres a hijos. Los sujetos de raza negra poseen mayor masa ósea comparada con la raza blanca.<sup>5</sup>

**Mecánicos.** Se cree que interviene la acción muscular, transmitiendo al hueso tensión a través de los osteocitos, los cuales producen mediado-



**Figura 2.** Muestra la matriz ósea; cómo es degradada por la activación del osteoclasto, a través de enzimas liberadas por el borde en cepillo del mismo y cómo es degradada por la restauración ósea por el osteoblasto.<sup>5,13,32</sup>

**Cuadro III.** Estadística del ciclo vital del remodelado óseo en el adulto.<sup>23</sup>

- Promedio de tiempo de remodelamiento por las unidades básicas multicelulares: 6-9 meses.
- Velocidad: 25 mg/día.
- Volumen de hueso reemplazado por una sola unidad básica multicelular: 0.025 mm<sup>3</sup>
- Promedio de vida de los osteoclastos: dos semanas
- Promedio de vida de los osteoblastos (activos): tres meses
- Intervalo de tiempo entre remodelamiento sucesivos en la misma localización: 2-5 años.
- Rango de renovación de la totalidad del esqueleto: 10% por año.

res como prostaglandinas, óxido nítrico y factor de crecimiento análogo a la insulina tipo I (IGF-I), que estimulan tanto su actividad como a la de los osteoblastos y origina una mayor formación ósea.<sup>5</sup>

Vasculonerviosos. Como se mencionó, los vasos sanguíneos se constituyen como el primer paso para la osificación. En el caso de la inervación, se le ha implicado en la fisiología ósea debido a la osteopenia y la fragilidad ósea que se encuentran presentes en pacientes con desordenes neurológicos.<sup>5</sup>

Nutricionales. Este factor puede ser modificado, el requerimiento diario mínimo necesario recomendado de calcio para la mineralización es de 1,200 mg diarios hasta los 25 años de la vida, no menor a un gramo hasta los 45 y a partir de la menopausia de 1,500 mgs.<sup>5</sup>

Hormonales. Se consideran muy importantes en el desarrollo normal del esqueleto, dentro de las que se incluyen: tiroideas, parathormona, calcitonina, 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> o calcitriol, andrógenos, estrógenos, progesterona, insulina, glucocorticoides, hormona del crecimiento y leptina, como las más representativas.<sup>5,103</sup>

Locales. Se incluyen los siguientes factores de crecimiento: factores de crecimiento análogos a la insulina tipo I y II (IGF-I e IGF-II), factores de crecimiento transformantes  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), proteínas morfogenéticas óseas, factor derivado de las plaquetas, factor fibroblástico, factor epidérmico, factor estimulante de colonias de granulocitos y

macrófagos, factor de necrosis tumoral; citoquinas (interleucina<sup>1,6,11</sup> y prostaglandinas) y proteínas de la matriz ósea.<sup>5</sup>

## Osteoporosis

La masa ósea de un individuo depende de la densidad máxima o masa «pico» que se alcanza en la juventud (alrededor de 20-30 años de edad) y la magnitud de la pérdida subsecuente. Esta masa pico es producto de varios factores ya comentados anteriormente, y una vez que es alcanzada, el promedio anual de pérdida es 1-2% en mujeres postmenopáusicas y 0.2-0.5% en el hombre. Un individuo puede desarrollar osteoporosis cuando no alcanza una densidad ósea pico adecuada en la niñez y adolescencia, y/o si presenta una pérdida significativa de la masa en relación con la edad, menopausia o provocada por exposición a factores de riesgo. El riesgo de presentar fracturas por fragilidad depende tanto de factores esqueléticos: a) densidad (proporciona entre 70-80% de la resistencia al hueso), b) calidad (arquitectura, remodelamiento, daño por microfracturas, plasticidad) y c) geometría (longitud del eje femoral y su ángulo con relación a la diáfisis); así como de factores extraesqueléticos: a) propensión a presentar caídas, b) grosor de tejidos blandos y c) mecanismos de defensa al trauma.<sup>31-34</sup>

En los inicios del siglo XIX, Sir Astley Cooper notó «que los huesos se hacían más suaves y menos luminosos en los estados avanzados de la vida» y que «estos estados del hueso favorecían el desarrollo de fracturas». El término osteoporosis fue acuñado por Johann Lobstein; sin embargo, el padecimiento que realmente estaba describiendo con este nombre fue probablemente la osteogénesis imperfecta. En 1940, la Academia Americana de Médicos y Endocrinólogos describieron la osteoporosis postmenopáusica y propusieron que es consecuencia de problemas en la formación del hueso debido a deficiencia de estrógenos. Posteriormente, se propuso que existen dos formas de



osteoporosis, una relacionada con la deficiencia de estrógenos en la menopausia y la otra debida a deficiencia de calcio. En 1991 se define formalmente por primera vez a esta enfermedad.<sup>32</sup>

La osteoporosis es considerada como un padecimiento común, multifactorial, progresivo y debilitante de la arquitectura del esqueleto óseo, y ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los cinco principales problemas de salud pública mundial en la actualidad. Este debilitamiento progresivo es consecuencia de la descalcificación progresiva de los huesos, lo cual aumenta el riesgo significativo de morbilidad prematura, manifestada por fracturas óseas, deformidad ósea y dolor crónico; por lo que la densidad mineral ósea es el mejor indicador para valorar el riesgo de fracturas en este padecimiento, especialmente si se evalúan sus cambios de forma seriada a lo largo del tiempo. Esta patología es la causante de alrededor de 1.6 millones de fracturas de cadera cada año y afecta a más de 200 millones de personas, ya que se calcula que entre 30-51% de las mujeres mayores de 65 años desarrollarán esta enfermedad debido a que 16% presentan osteoporosis y 35% sufren osteopenia, mientras que el riesgo en varones de la misma edad es cercana a 13%, lo que genera costos económicos estimados de 13.8 mil millones de dólares anuales. En Estados Unidos, por citar otra incidencia, anualmente se reportan 300,000 casos de fracturas osteoporóticas de cadera y 200,000 de antebrazo. La mortalidad postfractura es de 3-4% a los 50 años de edad, incrementándose de 28 a 30% a los 80 años. En nuestro país aún no se han determinado costos, prevalencia e incidencia de osteoporosis.<sup>14,16,35-43</sup>

El estado preclínico de la osteoporosis se le denomina osteopenia. La osteoporosis como ya se ha mencionado previamente, ha sido dividida en dos categorías mayores con base en diferencias en la densidad ósea, patrones de incidencia específica de fracturas asociadas en relación a la edad y sexo, así como el mecanismo de pérdida ósea.<sup>44-48</sup>

1. Osteoporosis tipo I o primaria. Su característica es que existe pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular, por lo que las fracturas típicas ocurren en aquellos sitios del esqueleto que contienen grandes cantidades de este tipo de hueso: vértebras y partes distales de los antebrazos (fractura de Colles). Afecta mayormente a mujeres que se encuentran dentro de los 25 años postmenopausia y se cree que es el resultado de factores relacionados con deficiencia de estrógenos.<sup>36-39,97</sup>
2. Osteoporosis tipo II o secundaria. El adelgazamiento óseo es más gradual y afecta los dos tipos de hueso: trabecular y cortical, produciendo fracturas en cadera, pelvis y porción proximal del húmero, así como múltiples fracturas en cuña de vértebras. En este tipo es posible identificar al agente causal de la enfermedad, afecta tanto a varones como mujeres mayores de 75 años y se cree es resultado de factores relacionados con el envejecimiento.<sup>44-48</sup>

También han sido descritos los siguientes tipos:

- Osteoporosis idiopática. Término utilizado para aquellos casos de osteoporosis en los que no se encuentra una causa secundaria. Se presenta en mujeres premonopáusicas y hombres jóvenes.<sup>48</sup>
- Osteoporosis localizada o regional. Se debe a la disminución de la masa ósea que ocurre generalmente en relación a la inmovilización prolongada, especialmente de alguna extremidad. También puede presentarse durante el embarazo; ésta forma ha sido descrita desde 1959, su incidencia es mayor durante el tercer trimestre de la gestación, en mujeres de entre 25-35 años y se asemeja a la forma transitoria de cadera que se presenta en varones de edad media, cuya principal característica es la aparición súbita de dolor intenso en una o ambas caderas o en la región inguinal.<sup>48</sup>
- Osteoporosis del embarazo y la lactancia. La presentación clínica de este tipo de osteoporosis

no difiere de las otras formas de esta enfermedad, salvo por la edad y el estado funcional al momento de la aparición.<sup>49</sup>

## Síntomas y signos

No presenta manifestaciones clínicas características hasta que ocurre una fractura. Los dolores dorsales o de cadera suelen ser originados en los músculos, por microfracturas vertebrales o por osteomalacia. La manifestación clínica más frecuente son la fractura de vértebras, las cuales pueden ser asintomáticas y se diagnostican frecuentemente como un hallazgo incidental en radiografías.<sup>48</sup>

## Factores de riesgo

Cuando se evalúa a sujetos para descartar osteoporosis, se debe considerar ciertos factores de riesgo (*cuadro IV*) que han sido ampliamente estudiados. Es importante tener presentes dichos factores, así como enfermedades y medicamentos que secundariamente causan osteoporosis (*cuadro V*).

Es importante puntualizar que esta enfermedad se diagnostica cada vez con mayor frecuencia en niños y adolescentes; las formas primarias son relativamente raras y las formas secundarias son más comunes (presente en pacientes afectados por enfermedades crónicas). En este grupo de pacientes la patología debe sospecharse en presencia de fracturas por traumas mínimos, dolor óseo crónico o evidencia radiológica de densidad ósea reducida.<sup>63</sup>

De acuerdo con datos demográficos en México, el incremento en los años de vida promedio hace que la población de más de 65 años aumente de manera importante y debido a que las mujeres son más longevas que su contraparte masculina, conlleva al aumento anual de esta «población de riesgo» a padecer esta patología. Se estima que la fracción de mujeres mayores de 65 años llegue a 6.7% en el censo 2010. Conociendo que la población de más de 65 años aumenta 1% por año, que 51% de las mujeres de esta edad padecen esta

**Cuadro IV.** Factores de riesgo a considerar para la indicación de densitometría.<sup>50-52</sup>

- Historia personal de fracturas.
- Antecedentes de fracturas en familiares de primer grado.
- Enfermedades asociadas (*cuadro III*).
- Menopausia precoz (< 40 años) o quirúrgica (< 45 años).
- Carencia de estrógenos en la premenopausia.
- Delgadez (IMC < 20) o trastornos de la conducta alimentaria.
- Ingesta de corticoides u otras drogas (*cuadro V*).
- Tabaquismo (más de 10 cigarros por día).
- Amenorrea primaria o secundaria.
- Bajo consumo de calcio.

enfermedad, que 35% presentan osteopenia, que la tasa de mortalidad que sigue a una fractura de cadera es 20% más alta dentro del primer año, que 10% de las mujeres se hacen dependientes luego de una fractura, que 19% requiere cuidados domiciliarios, que menos de 50% retornarán a sus actividades habituales y que los costos directos e indirectos que genera esta patología son altísimos, se hace necesario elaborar pautas de diagnóstico, prevención y tratamiento que permitan atenuar los efectos médicos, sociales y financieros que produce esta enfermedad sobre la salud pública.<sup>31,35,50</sup>

## Diagnóstico

Como se mencionó, el impacto de la osteoporosis sobre los costos de salud, calidad de vida, así como la morbilidad asociada, demuestran una necesidad urgente para descubrir factores que contribuyan al desarrollo del padecimiento y encontrar medidas para prevenirlo. Existen diferentes métodos que permiten medir la densidad mineral ósea de forma fiable: a) absorciometría por rayos X de energía dual (densitometría ósea) que se constituye como el más utilizado, b) biopsia ósea y c) laboratorio, mediante la determinación de marcadores bioquímicos. En el *cuadro VI*, se enlistan los criterios propuestos en 1994 por la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis mediante densitometría.<sup>37,42,64,65</sup>

**Cuadro V.** Enfermedades y hábitos que causan disminución de la densidad ósea.<sup>47,50,51,53-62</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Osteoporosis primaria</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Juvenil</li> <li>2. Factores genéticos: antecedentes familiares y raza negra</li> <li>3. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Osteogénesis imperfecta</li> <li>Síndrome de Ehler-Danlos</li> <li>Síndrome de Bruck</li> <li>Síndrome de Marfán</li> <li>Síndrome de osteoporosis-seudoglioma</li> <li>Homocistinuria</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>• <b>Osteoporosis secundaria</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedades neuromusculares                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Parálisis cerebral</li> <li>Distrofia muscular de Duchenne</li> <li>Inmovilización prolongada (&gt; 3 meses)</li> <li>Trastornos de la conducta alimentaria</li> <li>Osteomalacia</li> <li>Artropatías inflamatorias crónicas</li> </ul> </li> <li>2. Enfermedades crónicas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemia</li> <li>Mieloma múltiple</li> <li>Neoplasias hematológicas</li> <li>Talasemia</li> <li>Enfermedades hematológicas crónicas</li> <li>Neoplasias en general</li> <li>Enfermedad del tejido conectivo</li> <li>Enfermedades gastrointestinales inflamatorias crónicas</li> <li>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>Fibrosis quística</li> <li>Síndrome de mala absorción (enfermedad celiaca)</li> <li>Cirrosis biliar primaria y otras enfermedades hepáticas crónicas</li> <li>Nefropatía (síndrome nefrótico)</li> <li>Litiasis renal, hipercalcemia</li> <li>Anorexia nerviosa</li> <li>Trasplante de órganos</li> <li>Diabetes tipo I</li> <li>SIDA</li> </ul> </li> <li>3. Enfermedades endocrinas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Retraso puberal</li> <li>Hipogonadismo</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Turner</li> <li>Déficit de hormona de crecimiento</li> <li>Hipertiroidismo</li> <li>Diabetes mellitus juvenil</li> <li>Hiperprolactinemia con trastorno del ciclo menstrual</li> <li>Síndrome de Cushing</li> <li>Hiperparatiroidismo</li> <li>Hipertiroidismo</li> <li>4. Errores congénitos del metabolismo                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Intolerancia a las proteínas</li> <li>Glucogenosis</li> <li>Galactosemia</li> <li>Enfermedad de Gaucher</li> </ul> </li> <li>5. Fármacos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Glucocorticoides</li> <li>Heparina</li> <li>Ciclosporina</li> <li>Hormonas tiroideas</li> <li>Litio</li> <li>Metotrexate</li> <li>Quimioterapia antineoplásica</li> <li>Anticonvulsivantes</li> </ul> </li> <li>6. Hábitos tóxicos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Ingesta excesiva de alcohol</li> <li>Ingesta excesiva de cafeína</li> <li>Tabaquismo</li> </ul> </li> <li>7. Factores nutricionales                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Efecto directo sobre la mineralización (baja ingesta dietética de calcio)</li> <li>Efecto sobre la composición corporal</li> <li>Descenso asociado de la actividad física</li> <li>Efecto sobre determinados ejes hormonales: hipotálamo-hipofisio-gonadal/adrenal</li> <li>Elevadas dosis de vitamina A (estimula la reabsorción e inhibe la formación ósea)</li> </ul> </li> <li>8. Otros                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Radioterapia</li> <li>Gastrectomía</li> <li>Paratiroidectomía</li> <li>Cirugía bariátrica</li> <li>Trasplante de células madre</li> </ul> </li> </ul>
--	---

## El laboratorio como método auxiliar diagnóstico de osteoporosis

En circunstancias fisiológicas, la resorción y formación ósea son procesos complementarios; sin embargo, cuando uno de los dos procesos predo-

mina, el resultado es una pérdida de la masa ósea. La densitometría ósea es incapaz de identificar cambios en la masa ósea a corto plazo cuando se utiliza terapia antirresortiva. Por lo tanto, se ha buscado un método de valoración del remodelado óseo que sea rápido, preciso y de bajo costo. Es importante recalcar que tanto la historia clínica

**Cuadro VI.** Diagnóstico de osteoporosis por densitometría de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>6,64</sup>

Normal	< 1.0 DS del T-score
Osteopenia	1.0 a 2.5 DS del T-score
Osteoporosis	> 2.5 DS del T-score
Osteoporosis establecida	> 2.5 DS del T-score y fracturas por fragilidad ósea

como la exploración física del paciente orientarán al médico a solicitar estudios de laboratorio, partiendo desde lo general hasta lo específico para efectuar el diagnóstico diferencial entre diversas enfermedades sistémicas. Por lo tanto, las mediciones bioquímicas del remodelado óseo pueden ser de utilidad cuando se evalúan pacientes con alto riesgo de desarrollar osteoporosis (*cuadro VII*). Actualmente, estos marcadores son también el mejor medio disponible para determinar el éxito de la terapia antirresortiva. Cambios tempranos en estos marcadores se asocian con cambios en la masa ósea. Tales marcadores pueden ser divididos en dos grupos: resorción y formación.<sup>8,66-69</sup>

Hace más de 50 años, Fuller Albright, considerando el padre de las enfermedades metabólicas óseas, notó que las mujeres postmenopáusicas perdían cantidades excesivas de calcio en la orina, con lo que dedujo la correlación resultante del balance negativo de calcio con la producción de fracturas osteoporóticas. A Fuller se le acredita la introducción de la utilización de estos marcadores en el área clínica. Las primeras técnicas para medir los marcadores urinarios de remodelación ósea resultaron imprecisas e inexactas, por lo que se desarrollaron ensayos en suero para determinar su utilidad en la práctica clínica. Básicamente, estos marcadores son o una enzima relacionada directamente con la actividad de osteoblastos u osteoclastos, o un constituyente de la matriz ósea liberado a la circulación. Dentro de estos parámetros bioquímicos se incluyen: marcadores de metabolismo mineral y los de remodelado óseo como tal, donde a su vez se incluyen aquellos que evalúan la resorción y los que miden la formación (*cuadro VIII*).<sup>8,9,30,70,71</sup>

**Cuadro VII.** Aplicación clínica de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo.<sup>8</sup>

- A. Evaluación de ritmo de recambio óseo de la menopausia. Predicción de pérdida de masa ósea y riesgo de desarrollar osteoporosis, es decir, pueden identificar a la mujer menopáusica que va a presentar tasa alta de pérdida de masa ósea en los próximos años, también proporciona información importante para decidir si esa paciente se va a beneficiar con el manejo preventivo de la osteoporosis.<sup>10,72</sup>
- B. Identificación de individuos con alto riesgo de fracturas. Cuando una paciente tiene remodelación ósea elevada, definida como superior a dos desviaciones estándar por sobre la media, tiene mayor riesgo de fractura. En pacientes con remodelación ósea muy alta, sobre tres desviaciones estándar, primero se debe descartar una patología concomitante, como mieloma, tumor maligno o metástasis.<sup>10,72</sup>
- C. Evaluación de la respuesta a la terapia. Anabólica o antirresortiva de largo plazo en pacientes osteoporóticas, es decir, sirve para monitorear la adherencia al tratamiento.<sup>8,10,72</sup>

## Marcadores del metabolismo mineral

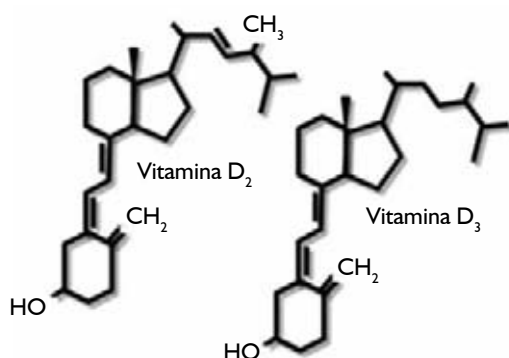
**Vitamina D.** Se ha demostrado que la vitamina D tiene diversos efectos en variadas vías endócrinas, por ejemplo: a) modulación de la respuesta inmune, b) regulación de la proliferación y diferenciación celular y c) metabolismo óseo mediante acciones inmunomoduladoras y promineralizantes. El término vitamina D se utiliza para la descripción genérica del ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) (*figura 3*), cuyos requerimientos diarios se adquieren a través de la dieta y entre 80-90% por síntesis cutánea después de la exposición de luz ultravioleta (UV) solar (200-300 nm). El metabolito hormonal activo de la vitamina D<sub>3</sub> es 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> (1,25D), esencial para la producción y mantenimiento del esqueleto del adulto debido a que es la hormona esteroidea más importante involucrada en el control de la homeostasis de los iones minerales. Los efectos directos de 1,25D sobre los osteoblastos incluyen dos mecanismos moleculares diferentes. Por un

**Cuadro VIII.** Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.<sup>8,9,50,51,72-75</sup>

Tipo de marcador	Nombre del marcador	Tejido de origen	Espécimen utilizado	Valores biológicos de referencia*
Específico	Testosterona		Suero	H: 4.0 a 8.0 ng/mL M: < 0.6 ng/mL
	Tirotrofina		Suero	0.5 a 4.0 mU/L
	Cortisol		Suero/orina	Orina 24 h < 5 µg/dL 10-110 µg/24 h
Mineral	Calcio		Suero	8.4 a 10.5 mg/dL
	Calcio 24 horas		Orina	H: < 300 mg M: < 250 mg
	Calcio/creatinina		Orina	< 0.012
	Fósforo		Suero/orina	2.5-5.0 mg/dL Depende de la dieta g/24 h
	Creatinina		Suero/orina	0.6-1.2 mg/dL 0.8-2.6 g/24 h
	Magnesio		Suero	1.8-3.0 mg/dL
	Reabsorción tubular de fósforo		Orina	82 a 95%
	Parathormona**		Suero	10 a 70 pg/mL
	25 hidroxivitamina D**		Suero	24-40 ng/mL
<b>Remodelado óseo***</b>				
Formación osteoblástica	Fosfatasa alcalina o isoenzima ósea	Hígado, hueso, placenta, intestino, células germinales	Suero	0 a 35 U/L
	Osteocalcina	Hueso, osteoblasto	Suero	2 a 22 ng/mL
	Propéptidos de colágeno tipo I carboxiterminal	Hueso, tejidos blandos, piel	Suero	H: 76 a 163 ng/mL M: 69-147 ng/mL
Resorción osteoclásticas	Propéptido de colágeno tipo I aminoterminal	Hueso, tejidos blandos, piel	Suero	
	Hidroxiprolina		Orina	7d-1 a 55-220 mg/24 h/m <sup>2</sup> 1-13 a 25-80 mg/24 h/m <sup>2</sup> 22-65 a 6-22 mg/24 h/m <sup>2</sup> M: 16 a 37 nmol/mmol Creat. H: 12.8 a 25.6 nmol/mmol Creat.
	Piridinolinas totales y libres	Hueso, cartílago, tendón, vasos sanguíneos	Orina	
	Deoxiridolinas totales y libres	Hueso, dentina	Orina	H: < 2-7 nmol/mmol/Cr M: < 2-5.6 nmol/mmol/Cr (premenopausia) 2-10 nmol/mmol/Cr
	N-telopéptidos de los enlaces de colágena		Orina	
	Enlaces unidos a C-telopéptidos de colágeno tipo I		Suero	0.5 a 4.0 nM
	Fosfatasa ácida resistente a tartrato 5b	Hueso, osteoclastos	Suero	< 7 mU/mL
	Telopéptidos C-terminal vinculado al colágeno tipo I	Hueso, tejidos blandos, piel	Suero/orina	H: 50-70 pmolBCE/umol Cr M: 50-70 pmolBCE/umol Cr (premonopausia) 28-190 pmolBCE/umol Cr (postmenopausia)
	Telopéptido N-terminal vinculado al colágeno tipo I	Hueso, tejidos blandos, piel	Suero/orina	H: 21 a 83 nmol/eco/mmol Creat. M: 26 a 124 nmol/eco/mmol Creat. (postmenopausia) 17 a 94 nmol/eco/mmol Creat. (premenopausia)

\* Los valores difieren según las técnicas utilizadas. \*\* Se solicita según criterio clínico para diagnóstico diferencial entre osteoporosis primaria y secundaria. \*\*\* Generalmente se solicita sólo un marcador de formación y otro de resorción.

Abreviaturas: H = Hombre. M = Mujer. BCE = Bone collagen equivalent. Creat = Creatinina.

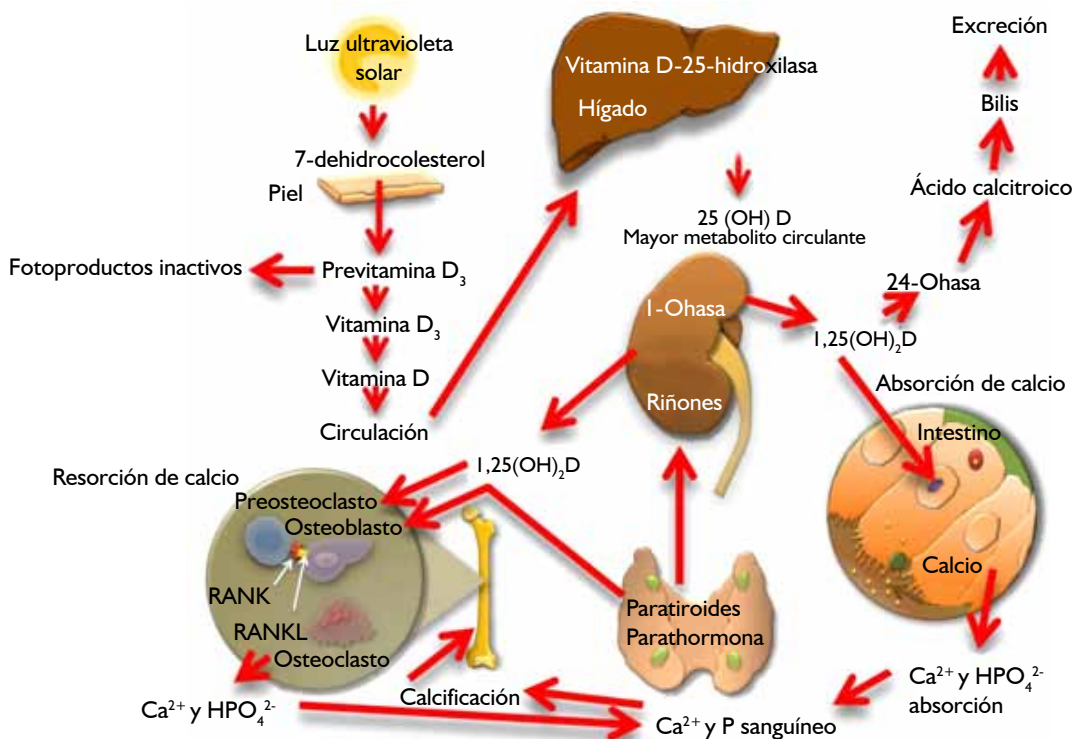


**Figura 3.** Molécula de vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>.<sup>6</sup>

lado, se une al receptor de vitamina D altamente expresado en los osteoblastos, dicha unión actúa como un factor de transcripción para la expresión de los genes involucrados en la diferenciación y proliferación de los osteoblastos, así como de la producción de la matriz ósea. Por otra parte, las acciones extranucleares de esta unión consisten en la estimulación de las actividades de la membrana

plasmática, modula el control nuclear sobre el ciclo celular y programa la apoptosis.<sup>36,73-82</sup>

Durante la exposición solar, los fotones UVB de la luz estimulan la conversión de 7-dehidrocolesterol en la piel a precolecalciferol mediante fotólisis. Entonces, precolecalciferol es transformado en la epidermis a través de isomerización térmica a colecalciferol. Colecalciferol selectivamente existe en la membrana plasmática de la piel en el espacio extracelular para unirse con la proteína de transporte de la vitamina D en la cama capilar de la epidermis. Tanto ergocalciferol como colecalciferol son transportados al hígado con la misma afinidad que la proteína de transporte de la vitamina D, la cual provee de una alta afinidad y capacidad de reserva, así como la regulación del acceso celular de la vitamina D y sus metabolitos (figura 4).<sup>36,82</sup> Dentro del hígado, ergocalciferol y colecalciferol son convertidos en sus correspondientes 25-hidroxi, derivados de la enzima 25-hidroxilasa. El metabolito circulante [25-hidroxivitamina D (25OHD)]



**Figura 4.** Metabolismo de la vitamina D y el calcio.<sup>36,81</sup>



de la vitamina D es el típico índice de medición del estatus de la vitamina D. La vida media de la 25OHD es de tres semanas aproximadamente.<sup>36</sup>

**Calcio.** Es el principal mineral constituyente del hueso: 99% se encuentra circulando y 1% permanece en el tejido. Participa activamente en los procesos de mineralización del hueso en conjunto con la vitamina D y la parathormona, además de requerirse para diversas funciones dentro de las que se incluyen: actividad neuromuscular (conductividad nerviosa, constricción muscular), función de la membrana (fisiología cardiovascular), secreción hormonal, actividad enzimática y procesos enzimáticos de la coagulación. En hombres como en mujeres, la absorción de calcio se ha reportado que disminuyen con la edad. Los niveles plasmáticos son regulados de manera muy exacta por sensores que regulan su flujo a nivel celular, especialmente a nivel del intestino, riñón (98% del calcio filtrado es reabsorbido) y hueso. Diariamente una persona pierde 900 mg de calcio de la siguiente manera: en el hueso 5-10 mmol/día, o bien 500 mg/día es recambiado en cada ciclo y en el intestino 4 mmol/día o 630 mg/día son secretados en el lumen del páncreas exocrino, de la bilis y de los enterocitos, 170 mg son excretados por la orina, reabsorbiéndose 7 mmol/día o 350 mg/día en el intestino por día. Fue la primera prueba utilizada para evaluar la resorción ósea y puede ser determinada por medio de dos modalidades:<sup>73,83-85</sup>

a) Relación calcio/creatinina en orina matinal. En la cual se recomienda dieta hipocálcica (sin lácteos y derivados) durante siete días. Se debe ingerir 300 mL de agua destilada (no agua potable porque puede contener calcio) para forzar la diuresis. El día de la prueba se debe evacuar la vejiga y beber otros 300 mL de agua destilada. Finalmente, se recolecta la orina emitida en las siguientes dos horas de la ingesta. En esta orina se mide calcio y creatinina. Cuando el valor calcio/creatinina  $\geq 0.11$  mg/mg se considera anormal. Es importante tomar en cuenta que la

baja sensibilidad y especificidad disminuyen la utilidad de esta prueba.<sup>9</sup>

b) Calcio en orina de 24 horas. Representa al calcio que proviene del metabolismo general y es la cantidad filtrada por los glomérulos y no reabsorbida a nivel de los túbulos renales. Alteraciones en los valores biológicos de referencia pueden tener relación con defectos renales intrínsecos que impiden conservar adecuadamente el calcio o al efecto excesivo de parathormona (PTH) o del péptido relacionado con la parathormona (PTHrP) sobre el hueso. La hipercalcemia es la manifestación de la presencia de enfermos con resorción ósea activa. Otra utilidad de esta prueba es detectar pacientes con deficiencia de ingesta dietética o de absorción intestinal de calcio cuando se obtienen valores  $\leq 100$  mg.<sup>6,9</sup>

## Marcadores bioquímicos de formación ósea

Son proteínas liberadas del tejido óseo o sus fragmentos, o enzimas relacionadas con las células óseas durante el proceso de remodelado óseo, estas proteínas pueden ser producto de la formación de colágena o productos de la degradación de la misma, o bien proteínas no colágenas como son osteocalcina o sialoproteínas óseas.<sup>72</sup>

**Fosfatasa alcalina.** Se conocen cinco isoenzimas diferentes (hepática, renal, ósea, intestinal y placentaria). Las hepáticas y las óseas son las más abundantes y su diferencia estriba en su patrón de glucosilación. En el adulto con función hepática normal, aproximadamente 50% de la actividad de esta enzima deriva del hígado, mientras que 50% proviene del hueso. Esta enzima juega un papel muy importante en la mineralización y en la formación osteoide. Su fracción ósea es producida por el osteoblasto y puede ser medida mediante desnaturalización con calor, electroforesis, precipitación de lectina, inhibición selectiva y más recientemente por inmunoensayos; sin embargo, presentan una baja sensibilidad y especificidad en

el estudio de la enfermedad metabólica ósea, al englobar la actividad de las cinco isoenzimas (reactividad cruzada).<sup>28,30,86</sup>

**Osteocalcina.** Pequeña proteína no colágena unida a hidroxipatita, de 49 aminoácidos, dependiente de vitamina K, codificada por un gen localizado en el cromosoma 1, es sintetizada predominantemente por osteoblastos, odontoblastos, y de manera menos extensa por condrocitos hipertróficos, quienes por vía de retroalimentación negativa la incorporan a la MEC; por lo que se constituye como la proteína más abundante de la misma. Contiene tres residuos de ácido gamma-carboxiglutámico, lo que le facilita la unión del calcio con la proteína. Su medición en suero es considerada como un marcador específico de la función de los osteoblastos y sus niveles se correlacionan con los rangos de formación ósea. Este péptido es rápidamente degradado en el suero; los fragmentos de la osteocalcina y los péptidos intactos coexisten en la circulación. El ensayo que mide tanto la molécula intacta como al largo fragmento de la osteocalcina, el cual es más estable y reproducible, ha mostrado ser un buen predictor de fractura de cadera en mujeres jóvenes; así como sus determinaciones seriadas aseguran los efectos a largo plazo del tratamiento antirresortivo. Las concentraciones séricas son mayores en niños y adolescentes, permaneciendo estables en la edad adulta y volviendo a incrementar su valor en mujeres mayores de 60 años. Presenta un ciclo circadiano caracterizado por el descenso de su concentración por la mañana, valores mínimos al mediodía y aumento paulatino por la tarde.<sup>28,42,86</sup>

#### Peptidos de extensión del procolágeno tipo I.

La colágena es sintetizada como procolágeno que contiene péptidos de extensión amino (N) y carboxi (C) terminales. Ambos son producidos en radios equimolares de colágeno, los cuales son liberados a la circulación y pueden ser determinados mediante anticuerpos policlonales específicos con inmunoensayos. Debe tomarse en cuenta que no todo el procolágeno tipo I circulante procede del hueso, también forma parte de la piel, encías, ten-

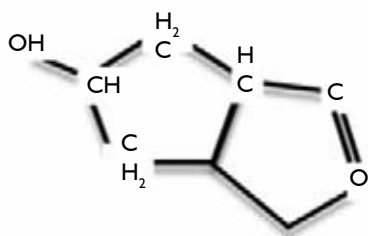
dones, cartílago, intestino, etcétera. La medición del péptido aminoterminal tiene sensibilidad diagnóstica de 83%, especificidad de 64% y eficiencia diagnóstica de 73%.<sup>28,30</sup>

## Marcadores de resorción ósea

La resorción ósea es el principal factor que controla tanto la calidad como la densidad de los huesos del esqueleto del adulto. Cuando los osteoclastos reabsorben hueso, degradan la matriz extracelular y liberan diferentes productos de la descomposición de colágeno tipo I hacia la circulación, después son metabolizados en el hígado y los riñones donde se eliminan de la siguiente manera: de forma libre (40-50%) o en forma de péptidos unidos (50-60%). Diversos marcadores de resorción han sido descritos en los últimos años; sin embargo, dentro de los marcadores se incluyen otras proteínas no colágenas como son sialoproteínas óseas o tartrato resistente a la fosfatasa ácida. Pueden ser medidos tanto en orina como en sangre, pero la orina es el espécimen más utilizado.<sup>8,30,87,88</sup>

Hidroxiprolina y deoxipiridinolina. La hidroxiprolina (figura 5) es la forma hidroxilada del aminoácido prolina donde forma hasta 14% del volumen del aminoácido, el cual se encuentra en la colágena madura. Su forma libre es excretada en la orina debido a que 90% de la hidroxiprolina es degradada en forma de tres aminoácidos libres que pasan a través del glomérulo. Después es oxidada y catabolizada en el hígado en forma de urea y dióxido de carbono. El restante 10% de la molécula es excretada en la orina como pequeñas cadenas de polipéptidos. Cuando existe aumento en el remodelado óseo se pueden elevar los niveles de hidroxiprolina urinaria. La medición de este marcador es el menos empleado debido a:

- 1) Los niveles varían significativamente día a día.
- 2) La hidroxiprolina presente en fuentes dietéticas pueden alterar su medición.
- 3) Se trata de una prueba difícil de realizar y requiere de gran precisión.<sup>8,30,86</sup>



**Figura 5.** Molécula de hidroxiprolina.<sup>6</sup>

La deoxipiridinolina proviene de los entrecruzadores de colágeno y, a diferencia de otros marcadores de resorción ósea, su excreción no se ve afectada por la dieta ni por el grado de actividad de otros tejidos diferentes al hueso. Su excreción se relaciona directamente con factores de riesgo asociados a pérdida de masa ósea.<sup>89</sup>

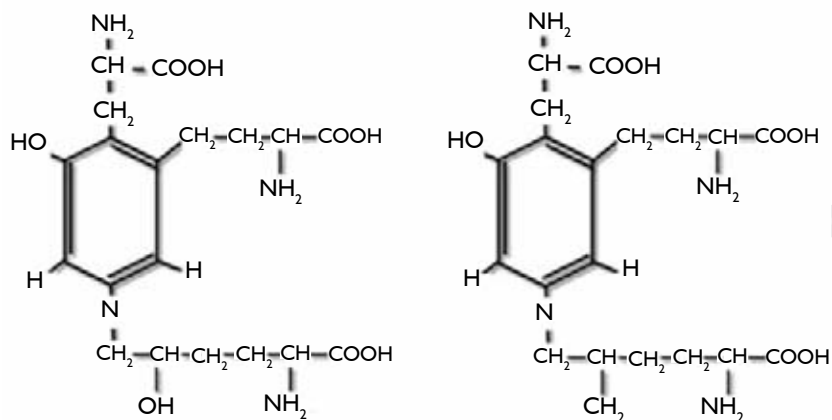
Piridinolina y deoxipiridinolina. El hidroxipiridinio forma parte del eslabón de la colágena, tanto la piridinolina como la deoxipiridinolina se forman durante la maduración extracelular de la colágena fibrilar y son liberadas con la degradación de la colágena madura. Ambas son liberadas del hueso en una relación aproximada de 3:1. Deoxipiridinolina es relativamente específica del hueso, mientras que la piridinolina se encuentra en el cartílago articular y tejidos blandos. Pueden ser medidos en orina por inmunoensayo quimioluminiscente. Los niveles se incrementan entre 50-100% en la menopausia, retornando a los niveles de premenopausia con la terapia hormonal de reemplazo (figura 6).<sup>14,15,42</sup>

**Telopéptidos.** En el proceso de resorción, los fragmentos carboxi y aminoterminal de la colágena son liberados. Tanto los telopéptidos N y C (conocidas como moléculas NTX y CTX) son excretados en la orina. Una variante de CTX denominada ICTP pueden ser medidos en suero sanguíneo. Se ha mencionado que los incrementos significativos durante la menopausia indican que es un marcador sensible de los cambios metabólicos del hueso. Su especificidad es de 80% y su sensibilidad de 70% (figura 7).<sup>26,74,79</sup>

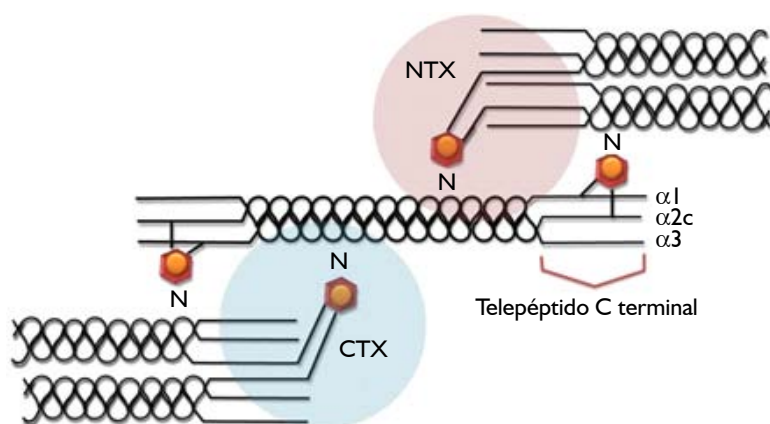
**Sialoproteína.** Constituye entre 5-10% de la matriz no colágena del hueso, se constituye como el producto mayor de la síntesis de los osteoblastos y odontoblastos. Su principal función está en el proceso de adhesión de la matriz celular y en la organización supramolecular de la matriz extracelular de tejidos mineralizados. Su medición se realiza por inmunoensayo.<sup>30,86</sup>

**Fosfatasa ácida resistente al tartrato.** Son un grupo de enzimas lisosomales, con 6 isoenzimas conocidas, entre ellas destaca el tipo 5; la cual es resistente a la inhibición por tartrato y se encuentra en hueso, bazo, placenta, macrófagos, pulmones y piel. Existe en dos subisoformas denominadas 5a y 5b, aunque solamente 5b ha mostrado ser característica de los osteoclastos.<sup>30,86</sup>

**Catepsina K.** Descubierta en 1994 a partir del análisis diferencial del ADN de osteoclastos y macrófagos en ratones. Es una cisteinproteasa



**Figura 6.** Molécula piridinolina y deoxipiridinolina.<sup>6</sup>



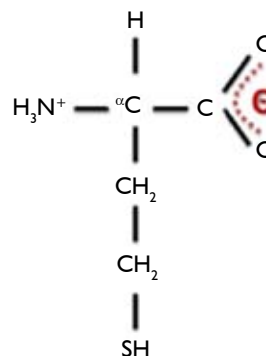
**Figura 7.** Telopeptido carboxi y aminoterminal del colágeno tipo I.<sup>6</sup>

constituida por 215 aminoácidos, secretada en forma de proenzima de 329 aminoácidos. Esta proteasa es expresada de forma abundante y selectiva en osteoclastos donde se localiza en lisosomas, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la laguna de resorción sobre la superficie ósea. Esta proteasa tiene capacidad para degradar el colágeno tipo I en las regiones helicoidal y telopeptídica, así como la de actuar a pH ácido y neutro. También se ha demostrado la propiedad de escindir el colágeno tipo II, presente en la sinovial; lo cual puede ser relevante en la destrucción del cartílago en enfermedades como la artritis reumatoide. El papel de la cathepsina K en el proceso de resorción ósea ha quedado demostrado en la displasia ósea conocida como picnodisostosis (caracterizada por esclerosis ósea y bajo nivel de remodelado), la cual se genera por mutaciones del gen de la cathepsina K. Por otra parte, la delección de este gen en ratones da lugar a osteopetrosis. Para su medición existen disponibles inmunoensayos específicos.<sup>91</sup>

**Hidrolisina.** Estos residuos en la colágena son menos abundantes que la hidroxiprolina y no son reutilizados durante la biosíntesis de la colágena. Una proporción variable de estos residuos son glicosilados en la forma Gal-Hil, y esta forma particular es abundante en la colágena ósea tipo I. Puede ser medida utilizando un analizador de

aminoácidos, así como métodos más sencillos para su medición en orina, ya que su concentración en suero es mucho más baja.<sup>92</sup>

**Otros marcadores propuestos.** Se ha propuesto que el metabolismo de la homocisteína (aminoácido formado durante el metabolismo intermedio de la metionina) se encuentra involucrado con el desarrollo de osteoporosis generalizada; sin embargo, no se comprende ampliamente el mecanismo fisiopatológico para que ocurra. La homocistinuria es una enfermedad rara de tipo autosómico recesiva, caracterizada por diversas manifestaciones clínicas que involucran ojos, vasculatura y sistema nervioso central (figura 8).<sup>93-95</sup>



**Figura 8.** Molécula de homocisteína.<sup>6</sup>

## Factores que afectan los marcadores de reabsorción ósea

Variabilidad pre y analítica. Todos los marcadores bioquímicos de remodelado óseo se encuentran significativamente elevados en infantes y niños en comparación con el adulto; los valores más altos se presentan durante el primer año de vida y en la pubertad. Los niveles se incrementan gradualmente hasta llegar a ser 4-10 veces el nivel del adulto durante la pubertad media y en las etapas tardías declinan rápidamente hasta llegar a los niveles del adulto.<sup>96</sup>

Existen varios factores que pueden causar variaciones en los niveles de estos marcadores bioquímicos (*cuadro IX*), pueden ser divididos en:

- a) Factores no controlables. Edad, envejecimiento, etnicidad, embarazo, lactancia, función renal, menopausia, enfermedades o fracturas recientes, anticonceptivos orales y drogas.<sup>88</sup>
- b) Factores controlables. Reposo en cama, ejercicio, dieta, estaciones del año, efectos de la menstruación o ejercicio, etapa de consolidación de una fractura y variaciones diurnas (picos máximos entre las 4:00 a 8:00 a.m.). Respecto al último punto, para obtener un valor más exacto, las determinaciones en orina deben realizarse a partir de orina de 24 horas.<sup>88</sup>

Existen otras variables que influyen en la concentración de los marcadores, como las diferentes respuestas a los distintos estadios de la enfermedad y a las terapias; además, la determinación de estos marcadores no es confiable en pacientes con insuficiencia renal crónica. Los marcadores óseos también están sujetos a la variabilidad intra e interestudio; sin embargo, con las mejoras de los métodos técnicos, especialmente con la introducción de los sistemas automatizados, se ha logrado mejorar el coeficiente analítico de variación alrededor de 5%. Se sugiere, de ser posible, que las mediciones de

cada individuo se realicen en el mismo laboratorio. Al conservar la muestra, es importante considerar la inestabilidad por degradación de los diferentes analitos; por ejemplo, degradación de los enlaces cruzados de la piridinolina en las radiaciones ultravioletas por exposición a la luz.<sup>88</sup>

## Comentarios y conclusiones

De la masa ósea, 80% está genéticamente determinada y el restante 20% está supeditado a los hábitos de vida. La pérdida de hueso relacionada con la edad es un fenómeno generalizado que afecta a la totalidad del esqueleto. Los trastornos musculoesqueléticos afectan a millones de personas en todo el mundo y se encuentran entre las causas más frecuentes de dolor crónico y discapacidad. Entre ellos, la osteoporosis ha llegado a entenderse como un “mal inevitable” ligado al envejecimiento de la mujer, lo cual propició el inicio de investigaciones encaminadas a descubrir la intimidad de la fisiología del estado de hipoposterogenismo. Existe evidencia de que la pérdida ósea en mujeres mayores de 50 años se encuentra acelerada dentro de los primeros cinco años de establecida la menopausia y permanece elevada en mujeres con osteoporosis; por lo que 14 millones de mujeres mayores de 50 años tienen osteopenia y más de 5 millones tienen osteoporosis. De tal manera que, el riesgo estimado de una mujer blanca mayor de 65 años de padecer fractura antes de los 90 años es de 16% para la cadera, 9% para el antebrazo distal y 5% para el húmero proximal, mientras que 16% de las mujeres postmenopáusicas presentan osteoporosis en la columna lumbar. Desgraciadamente, se cree que es una enfermedad menos grave que otras, lo que ha provocado no se le dé la importancia necesaria; sin embargo, irónicamente esta enfermedad se asocia a una elevada morbilidad, no sólo en la población anciana. Por lo cual, su detección temprana es esencial para una correcta prevención y tratamiento adecuado.<sup>83,90,93-95,97-99</sup>

**Cuadro IX.** Fuentes no controlables y controlables de variabilidad preanalítica.<sup>96</sup>

Fuentes	Importancia	Acción
<b>No controlables</b>		
Edad	Muy importante	Rangos de referencia por separado para diferentes grupos de edad pueden ser utilizados. Si no es posible establecer rangos de referencia local para niños y adolescentes pueden ser referidos con base en el estadio puberal.
Estado menopáusico	Muy importante	Rangos de referencias separadas deben ser utilizados en mujeres pre y postmenopáusicas
Género	Muy importante	Rangos de referencia separadas deben ser utilizados en mujeres y hombres. Rangos de referencias para varones de 40-60 años, para mujeres premenopáusicas de 30-45 años de edad, para mujeres postmenopáusicas de 45-80 años de edad. Deben ser incluidos ensayos multinacionales en el análisis de datos.
Etnicidad	No importante	
Geografía	No muy importante	
Fracturas	Importante	Detalles de fracturas en años previos deben ser recordados, así como los niveles de marcadores interpretados apropiadamente.
Embarazo y lactancia	Importante	Los niveles de los marcadores deben ser interpretados apropiadamente de acuerdo al estadio del embarazo o lactancia.
Anticonceptivos orales	No importante, excepto en mujeres $\geq 35$ años	Ninguna
Drogas	Importantes: corticoesteroides, anticonvulsivantes, heparina	Debe recordarse detalladamente todas las drogas y los niveles del marcador para ser interpretados apropiadamente.
Enfermedad	Importantes: enfermedades de la tiroides, diabetes, falla renal, enfermedad hepática	Debe recordarse detalladamente todas las enfermedades y los niveles del marcador para ser interpretados apropiadamente.
Inmovilidad/reposo	Importante	Debe recordarse detalladamente todos los reposos o inmovilidad frecuente o reciente y los niveles del marcador para ser interpretados apropiadamente.
<b>Controlables</b>		
Circadiano	Extremadamente importante	Muestras urinarias pueden ser recolectadas en las siguientes modalidades como 24 horas, primera o segunda de la mañana. Las muestras deben ser colectadas entre las 8:00 y 11:00 horas.
Estado de ayuno	Importante, particularmente para los niveles séricos de CTX	Las muestras deben ser colectadas después de una cena ligera.
Menstruación	No importante	Ninguna
Estación climática	No importante para mediciones individuales. Puede ser importante en estudios longitudinales	Si es posible, estudios longitudinales deben ser planeados y las muestras son recolectadas siempre en la misma época del año.
Dieta	No importante, excepto para las mediciones de hidroxiprolina	Ninguna, excepto 12 horas de ayuno para mediciones de hidroxiprolina.
Ejercicio	Importante, efectos agudo y crónico	Recordar detalladamente el ejercicio para la correcta interpretación del marcador. Al paciente se debe preguntar referente al ejercicio 24 horas antes de la medición.



El avance en el tratamiento de las enfermedades se basa en la educación continua de los facultativos, en la mejora en las técnicas de diagnóstico y en el desarrollo de nuevas terapias. Tradicionalmente, la actividad del laboratorio clínico puede ser definida como una determinación cuali o cuantitativa de un analito; así que el desarrollo de nuevos ensayos puede ser de utilidad para encontrar respuestas a las preguntas clínicas fundamentales. En la actualidad se desconoce la prevalencia de osteoporosis en mujeres con baja masa ósea o fracturas sin diagnosticar y tampoco existe evidencia basada en guías para la evaluación mediante el laboratorio de mujeres con osteoporosis. Además de la evaluación de los marcadores bioquímicos, se encuentran disponibles para el diagnóstico de las enfermedades óseas metabólicas las técnicas de imagen, así como la biopsia; sin embargo, esta última es un método invasivo impráctico para ser utilizado de manera frecuente y rutinaria. Existe un consenso generalizado que establece la medición de la densidad ósea de vital importancia para el diagnóstico de osteoporosis; por lo que se crearon escalas denominadas T y Z, haciendo referencia al grado de osificación. Sin embargo, ante la presencia de una elevada producción ósea, la detección o el monitoreo de los cambios agudos del hueso se dificulta con la densitometría ósea; por ello, la densidad ósea no es una prueba de rutina y, si se utiliza de manera indiscriminada, puede originar más confusiones que beneficios. Por consiguiente, las mediciones de los marcadores bioquímicos de resorción ósea pueden ser de utilidad como un medio no invasivo para la detección y evaluación del progreso de enfermedad ósea metabólica. Una vez que se ha determinado la utilidad clínica apropiada del laboratorio mediante la determinación de estos marcadores, las guías de costo-beneficio pueden ser formuladas para la evaluación por tamizaje de mujeres postmenopáusicas con baja densidad ósea.<sup>23,94,95,99-102</sup>

La certeza de que un marcador refleje el remodelamiento óseo va a depender, entre otros factores, de su especificidad; por ello, el marcador óseo

ideal para determinar cambios en la velocidad del remodelamiento óseo, será aquel que sólo sea producido por las células óseas. Los marcadores óseos se incrementan después de la menopausia y en diversos estudios el rango de pérdida ósea varía de acuerdo al valor de marcador. Cuando existe 70% de reducción de los marcadores de resorción, se asocia a una reducción de 40% del riesgo de fractura; mientras que una disminución de los marcadores de formación, se asocia a una reducción de 44% del riesgo de fractura para los tratamientos antirresortivos. Los marcadores se emplean en la investigación clínica en grupos de pacientes tratados con nuevos medicamentos para determinar sus mecanismos de acción y monitorear sus efectos sobre el remodelado óseo; sin embargo, la utilidad de su aplicación en la práctica clínica en pacientes individuales continúa siendo controversial debido a: 1) que los valores de estos marcadores pueden variar en un individuo en tiempos muy cortos, estas fluctuaciones representan variaciones en el metabolismo normal y en la excreción (variación biológica, lo cuales no afectan el estado de salud del individuo) y 2) a la gran variabilidad preanalítica y analítica de sus resultados. Los efectos de la variabilidad analítica pueden ser minimizados, a través de la estandarización de resultados de las mediciones del laboratorio, controlando la imprecisión mediante el uso de buenas prácticas de laboratorio y por validación de los propios métodos de calibración. La variabilidad preanalítica incluye variación en la recolección de la muestra y su manipuleo, así como variaciones biológicas del individuo. Dentro de estas variaciones, definida como la fluctuación fisiológica, se encuentran factores intra e interindividuales. Entre la variabilidad intraindividual se consideran el ciclo circadiano y la variabilidad que existe en el valor del marcador de un día a otro. Dentro de la variabilidad interindividual se pueden considerar los siguientes factores: edad, sexo, efectos geográficos, raza, influencia del ciclo sexual (uso de anticonceptivos, embarazo

y lactancia), variaciones estacionales, actividad física, dieta, enfermedades e ingesta de medicamentos.<sup>6,8,42,93,103-105</sup>

Siempre debe recordarse que algunos de estos marcadores no tiene especificidad tisular y pudieran ser influenciados por procesos extraesqueléticos (patologías hepatoiliar o renal). Tampoco presentan especificidad respecto a determinadas enfermedades óseas, sino que reflejan cambios globales del metabolismo esquelético.<sup>9</sup> Diversos estudios han demostrado moderada asociación entre los niveles basales de estos marcadores bioquímicos y los cambios subsecuentes en la densidad mineral ósea en varios sitios del esqueleto.<sup>106</sup>

Dentro de las ventajas que presentan tales marcadores se encuentran: el ser métodos no invasivos, de bajo costo relativo y que pueden repetirse en un mismo paciente. Cuando son desarrollados, aplicados e interpretados correctamente, resultan útiles en la evolución del metabolismo óseo, de la progresión de la pérdida ósea y de la eficacia terapéutica.<sup>9</sup>

Los marcadores de remodelado óseo son herramientas extremadamente valiosas en la investigación de las enfermedades óseas metabólicas, porque proveen información dinámica que no es proporcionada por una simple medición de la densidad ósea mineral o histomorfometría ósea.<sup>106-109</sup>

Finalmente, se debe de considerar que si bien, estos marcadores no sirven para el diagnóstico, son útiles para identificar a los sujetos denominados «perdedores rápidos», los cuales presentan aumento en el remodelado óseo. La utilidad clínica más importante de los marcadores consiste en diferenciar un alto índice de recambio óseo de uno bajo. Por lo tanto, el identificar aquellos sujetos con elevado remodelamiento óseo permite aplicar en forma preventiva el tratamiento antirresortivo. El uso de estos marcadores en pacientes individuales puede ser apropiado en algunas situaciones; sobre todo en mujeres peri o postmenopáusicas con mediciones densitométricas dentro de parámetros normales y, si existiera aumento en los niveles de

estos marcadores, se puede sugerir un tratamiento preventivo para evitar, en un futuro, la pérdida de hueso.<sup>6</sup>

«La osteoporosis senil es una enfermedad pediátrica» (Charles Dent).<sup>83</sup>

## Referencias

1. Stevens A, Lowe J. Histología Humana. 2a ed. Madrid: Harcourt Brace; 1999. p. 234-247.
2. Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea. An Sist Sanit Navar 2003; 26 (suppl 3): 7-17.
3. Barletta VJ. Correlación de la determinación de desoxipiridinolina con los valores de densitometría ósea en mujeres postmenopáusicas. Tesis digitales UNMSM.
4. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I et al. Physiological bases of bone regeneration. Parte I: Histology and physiology of bone tissue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; E47-E51.
5. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I et al. Bases fisiológicas de la regeneración ósea. Parte II: El proceso de remodelado. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E151-E157.
6. Reynaga MB. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Utilidad clínica. Act Bioquim Clin Latinoam 2009; 43 (2): 177-193.
7. Mandalunis MP. Remodelación ósea. Actualización osteología 2006; 2 (1): 16-18.
8. Cons MF. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Rev Metabol Os Min 2003; 1 (3): 91-98.
9. López MJM. Utilidad de los marcadores bioquímicos del recambio óseo en osteoporosis. Boletín de la Escuela de Medicina 1999; 28, No. 1-2.
10. Álvarez L, Peris P. Marcadores del remodelado óseo. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Barcelona: Roche Diagnostics; 2002. [Versión electrónica]
11. Reginster JY. Utilidad clínica de los marcadores bioquímicos de remodelación ósea. XIII Congreso Chileno de Osteología y Metabolismo Mineral (1); 2005. [Versión electrónica]
12. Young MF. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. Osteopor Int 2003; 14 (suppl 3): S35-S42.
13. Cortina GR, Calderón JS. Modelos de experimentación para el estudio del tejido óseo. REB 2004; 23 (3): 107-116.
14. Menchén L, Ripoll C, Bretón C, Cuerda C, Cambor M, García-Peris P, González-Lara V, Cos E. Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr Hosp 2005; 20 (1): 26-37.
15. Bianchi ML. El problema de la osteoporosis en niños y adolescentes: diagnóstico y tratamiento. Rev Arg Osteol 2007; 6 (3): 18-26.
16. Tumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: An Overview. J Osteopor 2010; 55 (3): 97-127.
17. Zárate A, Saucedo R, Basurto L. Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis. Gac Med Mex 2004; 140 (2): 25-35.
18. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs and Cbfa1. Endoc Rev 2000; 21: 393-411.
19. Muñoz TM, Higuera LFM, Fernández GD. Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotectorin-ligando del RANK. Med Clin 2004; 122 (2): 75-77.
20. Fernández-Tresguerres I et al. Bases fisiológicas de la regeneración ósea. Parte I: Histología y fisiología del tejido óseo. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E47-E51.

21. Vega D, Maalouf N, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 97: 4514-4521.
22. McLean R, Jacques P, Selhub J, Tucker K, Samelson E, Broe K, Hannan M, Cupples L, Kiel D. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-2049.
23. Greenspan S, Resnick N, Parker R. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: A three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2762-2767.
24. Canalis E, Economides A, Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endoc Rev* 2003; 24: 218-235.
25. Torres E, Mezquita P, de la Higuera M, Fernández D, Muñoz M. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr* 2003; 50 (6): 237-243.
26. Paskalev M, Krastev S. Alterations in serum tartrate-resistant acid phosphatase and C-terminal telopeptide of type I collagen in experimental canine osteotomies fixed using 2 different techniques. *Turk J Vet Anim Sci* 2010; 34 (3): 1-17.
27. Vega D, Maalouf N.M, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: Clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4514-4521.
28. Indumati V, Patil V. Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis current concepts. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2010; 4: 2089-2097.
29. Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral. Consenso Mexicano de Osteoporosis. *Rev Metab Oseo Min* 2003; 1 (1): 1-24.
30. Mandalunis P. Remodelación ósea. *Actualiz Osteol* 2006; 2 (1): 16-18.
31. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-3325.
32. Terrés AS, Tamayo y Orozco JA, Valle OS. Edad ósea: Estimación densitométrica y metabólica. *Rev Mex Patol Clin* 2002; 49 (1): 7-14.
33. Bauer D, Sklarin P, Stone K, Black D, Nevitt M, Ensrud K, Arnaud C, Genant H, Garnero P, Delmas P, Lawaetz H, Cummings S. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1404-1410.
34. Wainwright S, Marshall L, Ensrud K, Cauley J, Black D, Hillier T, Hochberg M, Vogt M, Orwoll E. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2787-2793.
35. Nguyen N, Frost S, Center J, Eisman J, Nguyen T. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteopor Int* 2007 18: 1109-1117.
36. Vescini F. Diagnostic assessment of primary and HIV-induced osteoporosis. *HAART and correlated pathologies* 2008: 18-20.
37. Willett A. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 193-203.
38. Turner L, Wallace L, Perry B, Bleeker J. Risk factors for Osteoporosis among middle-aged women. *Am J Health Behav* 2004; 28 (3): 250-259.
39. Ozdemir F, Rodoplu M. Benefit period using alendronate to increase bone mineral density in women with osteoporosis? *Chin Med J* 2005; 118 (5): 383-390.
40. French L. Prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *JFP* 2002: 875-882.
41. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina DO, Negri A, Sánchez A. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. *Rev Arg Osteol* 2007; 6 (3): 27-42.
42. Cauley J, Zmuda J, Wisniewski S, Krishnaswami S, Palermo L, Stone K, Black D, Nevitt M. Bone mineral density and prevalent vertebral fractures in men and women. *Osteopor Int* 2004; 15: 32-37.
43. Looker A, Bauer D, Chesnut C, Gundberg C, Hochberg M, Klee G, Kleerekoper M, Watts N, Bell N. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: Current status and future directions. *Osteopor Int* 2000; 11: 467-480.
44. Aguilera MB, Guerrero AM, Méndez TJ, Milán FS. Efecto del calcio dietético vs el citrato de calcio sobre marcadores bioquímicos convencionales en mujeres perimenopáusicas. *Sal Publ Mex* 2005; 47: 259-267.
45. Eastell R, Wahner H, O'Fallon W, Amadio P, Riggs L. Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles and vertebral fracture syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83: 168-174.
46. Peel N, Moore D, Barrington N, Bax D, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 801-806.
47. Ionescu A, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur respir J* 2003; 22: (46): 64s-75s.
48. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-Induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11: 637-659.
49. Campusano C. Enfrentamiento clínico del paciente con osteoporosis. *Bol Esc Med* 1999; (28)1-2: 20-27.
50. Zárate A, Hernández M, Morán C, Ángeles L. El enfoque moderno de la osteoporosis. *Rev Fac Med UNAM* 2003; 46 (2): 49-51.
51. Schurman L et al. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. *Rev Arg Osteol* 2007; 6 (3): 27-42.
52. Taskinen M, Saarinen-Pihkala U, Hovi L, Vetteranta K, Mäkitie O. Bone Health in Children and adolescents after Allogeneic Stem Cell transplantation. *Cancer* 2007; 110: 442-451.
53. Schurman L et al. Abridged Argentine guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis 2007. *Actualiz Osteol* 2007; 3 (3): 117-136.
54. Brown J, Fortier M. Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 Update. *JOGC* 2006; 172: S95-S112.
55. Eastell R, Boyle I, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis R, Hosking D, Purdie D, Ralston S, Reeve J, Reid D, Russell R, Stevenson J. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group. *QJ Med* 1998; 91: 71-92.
56. Poole K, Compston J. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006; 333: 1251-1256.
57. Alomran A. Osteoporosis-Related simultaneous four joints fractures and dislocation after a seizure: A case report. *J Osteopor* 2009; 25 (5): 35-47.
58. Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, Marumo S, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Chin K, Mishima M. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 1244-1249.
59. Basurto L, Saucedo R, Zárate A. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea. Efectos del reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas. *Rev Med IMSS* 2002; 40 (3): 193-196.
60. Guo C, Holland P, Jackson B, Hannon R, Rogers A, Harrison B, Eastell R. Immediate changes in biochemical markers of bone turnover and circulating interleukin-6 after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 451-459.
61. Greenspan S, Resnick N, Parker R. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes

- in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: A three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2762-2767.
62. Opara Usoro C, Uzoma Onyeukwu C, Chinyere Nsonwu A. Biochemical bone turnover markers in postmenopausal women in Calabar Municipality. *Asian J. Biochem* 2007; 2 (2): 130-135.
  63. Luporini GS, Lazaretti MC. Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46 (1): 72-78.
  64. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-1936.
  65. Lu Y, Genant H, Shepherd J, Zhao S, Mathur A, Fuerst T, Cummings S. Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. *J Bon Miner Res* 2001; 16: 901-910.
  66. Schurman L et al. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2004. *Rev Med Rosar* 2005; 71: 68-77.
  67. Solomon D, Morris C, Cheng H, Cabral D, Katz J, Finkelstein J, Avorn J. Medication use patterns for osteoporosis: An assessment of guidelines, treatment rates and quality improvement interventions. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (2): 194-202.
  68. Bonnick S, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: Bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med* 2006; 119 (4A): 25S-31S.
  69. Lenora J, Ivaska K, Gerdhem P. Use of bone turnover markers in osteoporosis. *Clin Rev Bon Miner* 2010; 8: 1-14.
  70. Prentice A, Goldberg G, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: Physiology and biomarkers 1-3. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (suppl): S005-S065.
  71. Anderson P, May B, Morris H. Vitamin D metabolism: New concepts and clinical implications. Fang Y, van Meurs J, Rivadeneira F, van Schoor N, van Leeuwen J, Lips P, Pols H, Uitterlinden A. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with body height and bone size. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1491-1501.
  72. Fleet J, Hong J, Zhang Z. Reshaping the way we view vitamin D signaling and the role of vitamin D in health. *Nutrition Research Reviews* 2004; 17: 241-248.
  73. Zhang X, Zanella L. Vitamin D receptor-dependent 1 $\alpha$ ,25 (OH) $_2$  vitamin D $_3$ -induced anti-apoptotic PI3K/AKT signaling in osteoblasts. *J Bon Miner Res* 2008; 23: 1238-1248.
  74. Ángel MG, Ángel RM. Interpretación Clínica del Laboratorio. 5a ed. Editorial Panamericana; 1998.
  75. Villanueva VJ. Osteoporosis. Primera parte. *Revista de Posgrado de la Cátedra VI de Medicina* 2001; 110: 1-7.
  76. Metabolismo óseo y osteoporosis. *Rev Menopausia* 2008; 14 (3): 75-93.
  77. Skoriya K, Cox M, Sisk J, Dowd D, MacDonald P, Thompson C, Demay M. Ligand-independent actions of the vitamin D receptor maintain hair follicle homeostasis. *Molec Endocrinol* 2005; 19: 855-862.
  78. Zanella L, Norman A. Rapid modulation of osteoblast ion channel responses by 1 $\alpha$ ,25 (OH) $_2$ -vitamin D $_3$  requires the presence of a functional vitamin D nuclear receptor. *PNAS* 2004; 101 (6): 1589-1594.
  79. Huhtakangas J, Olivera C, Bishop J, Zanella L, Norman A. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 $\alpha$ ,25 (OH) $_2$ -vitamin D $_3$  in vivo and in vitro. *Molec Endocrinol* 2004; 18: 2660-2671.
  80. Panda D, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy G, Goltzman D. Inactivation of the 25-Hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hidroxilase and vitamina D receptor demonstrate independent and interdependent effects of calcium and vitamina D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chemistry* 2004; 279 (16): 16754-16766.
  81. Francis R, Anderson F, Patel S, Sahota O, Van Staa T. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. *QJ Med* 2006; 99: 355-363.
  82. Michaëlsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003; 348: 287-294.
  83. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
  84. Guzmán R. Osteoporosis. Nutrición y tejido óseo. *Calcio elemental. CES Medicina* 2006; 20 (1): 65-75.
  85. Fatayerji D, Mawer E, Eastell R. The role of insulin-like growth factor I in age-related changes in calcium homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4657-4662.
  86. Cañabete J, Zapata I, Oltra J, Hernández P. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo en el estudio de la masa ósea en la mujer con menopausia reciente sin osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (7): 241-249.
  87. Vesper H, Demers L, Eastell R, Garnero P, Kleerekoper M, Robins S, Srivastava A, Warnic G, Watts N, Myers G. Assessment and recommendations on factors contributing to preanalytical variability of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline. *Clin Chemistry* 2002; 48 (2): 220-235.
  88. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4431-4437.
  89. Méndez RE, Wyatt C. Excreción urinaria de deoxipiridinolina y su relación con la densidad mineral ósea, el estradiol sérico y los años de postmenopausia en mujeres mexicanas. *Arch Latinoam Nutr* 2004; 54 (4): 408-412.
  90. Di Stefano M, Formoso F, Tamone C, Aimo G, Mengozzi G, Bergui S, Isaia G. Short-term urine deoxypyridinoline biological variability in the first 5 years after menopause. *Clin Chemistry* 2005; 51 (11): 2189-2192.
  91. Blumsohn A, Naylor K, Assiri A, Eastell R. Different responses of biochemical markers of bone resorption to bisphosphonate therapy in Paget disease. *Clin Chemistry* 1995; 41 (11): 1592-1598.
  92. Muñoz Torres M, Reyes García R, Catepsina K y resorción ósea. *REEMO* 2006; 15 (4): 88-89.
  93. Al-Dehaimi A, Blumsohn A, Eastell R. Serum galactosyl hydroxylysine as a biochemical marker of bone resorption. *Clin Chemistry* 1999; 45 (5): 676-681.
  94. Van Meurs J, Dhonukshe-Rutten R, Pluijm S, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot L, Hofman A, Witteman J, van Leeuwen J, Breteler M, Lips P, Pols H, Uitterlinden A. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350: 2033-2041.
  95. Raisz L. Homocysteine and Osteoporotic fractures culprit or bystander? *N Engl J Med* 2004; 350: 2089-2090.
  96. Unnanuntana A, Gladnick B, Donnelly E, Lane J. Reseña sobre conceptos actuales. Evaluación del riesgo de fractura. *J Bone Joint Surg* 2010; 23 (3): 18-27.
  97. Foldes J, Parfitt A, Shih M, Rao D. Structural and geometric changes in iliac bone: Relationship to normal aging and osteoporosis. *J Bon Miner Res* 1991; 6 (7): 759-766.
  98. Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteopor Int* 2000; (suppl 6): S30-S44.
  99. Johnell O, Odén A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteopor Int* 2002; 13: 523-526.
  100. Sanders KM, Nicholson GC, Watts JJ, Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Seeman E. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost effective? *Bone* 2006; 38: 694-700.

101. Ivaska K, Lenora J, Gerdhem P, Akesson 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): 2622-2632.
102. Ju H, Leung S, Brown B, Stringer M, Leigh S, Scherrer C, Shepard K, Jenkins D, Knudsen J, Cannon R. Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chemistry* 1997; 43 (9): 1570-1576.
103. Truchaud A, Le Neel T, Brochard H, Malvaux S, Moyon M, Ca-zaubiel M. New tools for laboratory design and management. *Clin Chemistry* 1997; 43 (9): 1709-1715.
104. O'kane D, Ebert T, Hallaway B, Roberts S, Bhuiyan A, Tenner K. A laboratorian's perspective on evaluation and implementation of new laboratory test. *Clin Chemistry* 1997; 43 (9): 1771-1780.
105. Delmas P, Eastell R, Garnero P, Seibel M, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteopor Int* 2000; (suppl 6): S2-S17.
106. Kanis J, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeusw N, Pflieger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. *Osteopor Int* 2005; 16: 581-589.
107. Nguyen T, Pocock N, Eisman J. Interpretation of bone mineral density measurement and its change. *J Clin Dens* 2000; 3 (2): 107-119.
108. Nogués XS, Sorli MR, Villar JG. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Intern* 2007; 24 (3): 138-141.
109. Doménech M, Hernández A, Ricós C, Minchinela J, García-Lario J, Perich C, Álvarez V, Cava F, Biosca C, Simón M, Jiménez C. Variaciones biológicas en patologías: Revisión de datos y consecuencias clínicas. *Rev Lab Clin* 2008; 1 (1): 17-23.