

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Fundada en 1551

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSTGRADO**



Tesis

Digitales UNMSM

**“CORRELACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE DESOXIPIRIDINOLINA CON
LOS VALORES DE DENSITOMETRÍA ÓSEA EN MUJERES
POSTMENOPAUSICAS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de :

ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

AUTOR

JOSÉ BARLETTA VILLARÁN

**LIMA – PERÚ
2003**

INDICE

- I. CAPÍTULO I
 DATOS GENERALES.

- II. CAPÍTULO II
 PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.

- III. CAPÍTULO III
 METODOLOGÍA.

- IV. CAPÍTULO IV
 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

- V. CAPÍTULO V
 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

- VI. CAPÍTULO VI
 DISCUSIÓN.

- VII. CAPÍTULO VII
 CONCLUSIONES.

- VIII. CAPÍTULO VIII
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

CAPITULO I

DATOS GENERALES

1.1 Título: Correlación de la Determinación de Desoxipiridinolina con los valores de Densitometría Osea en Mujeres Postmenopáusicas.

1.2 Area de Investigación: Patología Clínica

1.3 Autor: José Barletta Villarán

1.4 Asesora: Dra Gladys Casimiro Bravo

1.5 Institución: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

1.6 Entidades con las que se coordinó la tesis: Servicio de Bioquímica y Servicio de Reumatología del HNGAI.

1.7 Duración: 24 meses.

CAPITULO II

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Marco Teórico

- **Características del Tejido Oseo:**

El hueso es un tejido conectivo especializado que forma junto con el cartílago el sistema esquelético.

Este sistema posee tres funciones:

Mecánica (soporte y sitio de anclaje muscular para la locomoción)

Protectora (para los órganos vitales y la médula ósea)

Metabólica (reserva de iones para el organismo entero, especialmente calcio y fósforo)

En el hueso, así como en todos los tejidos conectivos, los componentes fundamentales son las células y la matriz extracelular. Esta última es particularmente abundante en este tejido y está compuesta por fibras colágenas y proteínas no colágenas. La matriz del hueso, así como las matrices del cartílago y los tejidos que forman los dientes, son los únicos que se pueden calcificar.

El hueso es un tejido que tiene dos componentes uno orgánico y otro inorgánico, constituyendo éste último, el 65 a 70% del total de la estructura ósea. El tejido óseo se renueva de seis a ocho veces durante la vida, esta constante renovación asegura la reparación de microfracturas y ajusta la arquitectura ósea al esfuerzo mecánico a que se le somete.

El componente inorgánico más importante es la hidroxiapatita. La mayor concentración del componente mineral se encuentra en el hueso cortical que constituye aproximadamente el 80% de la masa ósea y el resto en el hueso trabecular o esponjoso.

El componente orgánico está constituido fundamentalmente por una matriz de colágeno tipo I, mucopolisacáridos, proteolípidos, fosfoproteínas y glucoproteínas no colágenas.

El hueso se remodela de manera constante, redistribuyendo su matriz y los depósitos minerales a lo largo de las líneas de fuerza, impuestas por las necesidades mecánicas.

Este proceso de remodelación o recambio óseo, mantiene al hueso saludable, existiendo en condiciones normales un acoplamiento balanceado entre la síntesis y la resorción ósea. El tejido óseo con mayor actividad de remodelación es el hueso trabecular, porque si bien no constituye la mayor proporción de hueso, representa la mayor superficie.

La masa ósea en cualquier edad es el resultado de dos variables: la cantidad de hueso acumulado durante el crecimiento (pico de masa ósea) y la proporción de hueso perdido a partir de entonces. En el ser humano la densidad ósea aumenta durante el período de desarrollo y continúa su incremento incluso después que el crecimiento en altura se detiene, alcanzando el máximo a la edad de 25 a 30 años para el hueso trabecular y a la edad de 35 a 40 años para el hueso cortical. Se calcula que el 90% del pico de masa ósea se adquiere antes de los 20 años y un 10% adicional entre los 20 y 35. A partir de los 35 a 40 años se inicia una pérdida lenta y progresiva, ligada al envejecimiento, que en la mujer se acelera en forma importante tras la menopausia. A lo largo de su vida la mujer pierde alrededor del 50% de hueso trabecular y un 35% del cortical mientras que en el varón las pérdidas son un tercio de las descritas.

En el proceso de remodelación intervienen principalmente dos tipos celulares, cuya regulación depende de factores hormonales, locales, físicos y neurales, como veremos más adelante.

El primer tipo celular es el osteoblasto. Es de origen mesenquimal y su función principal es la formación ósea. En consecuencia es capaz de producir colágeno, osteocalcina y otras sustancias biológicas. El segundo tipo celular es el osteoclasto. Deriva del sistema mononuclear macrofágico y su accionar se asocia a procesos de resorción ósea.

El proceso de remodelación normalmente tarda cuatro meses.

La remodelación se ubica en unidades de remodelamiento óseo, pequeños grupos de células geográficamente definidos y conformados por células encargadas de remover o resorber y otras encargadas de formar hueso que funcionan en forma acoplada. El ciclo óseo se inicia con un proceso de activación consistente en la diferenciación de una célula progenitora del sistema monocito-macrófago para que se convierta en preosteoclasto y posteriormente en osteoclasto y ocurra el desplazamiento de unas células llamadas “lining cells” o de revestimiento que cubren la matriz osteoide y de esta manera permiten que los osteoclastos se adosen estrechamente a la matriz a través de moléculas de adhesión celular que reconocen secuencias especiales de aminoácidos, para iniciar la siguiente etapa que es la de resorción ósea. Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas con gran actividad metabólica, de allí que contienen un gran número de mitocondrias y una estructura que les permite resorber el hueso llamada borde rugoso “ruffled border” a través del cual se secretan enzimas proteolíticas e hidrogeniones los cuales destruyen la matriz proteica y liberan a su vez el calcio, por endocitosis digieren los restos de osteoide y mineral, los digieren con enzimas lisosomales y luego los liberan por la región lateral de su estructura, este proceso es conocido como transcitosis, de esta manera salen a la sangre remanentes del colágeno y calcio los cuales pueden ser medidos allí o posteriormente en la orina, como marcadores del estado de resorción del hueso. Los osteoclastos profundizan su cavidad hasta cierto punto (creando pequeñas lagunas de resorción llamadas lagunas de Howship) y por factores locales entran en una etapa de reversión en la cual dejan de resorber, se retiran y permiten que se inicie la fase de formación consistente en la diferenciación de células mesenquimales en preosteoblastos y finalmente en osteoblastos que se encargan de llenar esta cavidad, de la eficiencia de este proceso depende que se mantenga el tejido óseo, si hay un imbalance ocurre la osteoporosis.

Los osteoblastos primero actúan formando una matriz no mineralizada, llamada osteoide, este es un tejido preóseo formado por colágeno y otras proteínas óseas como la osteocalcina, la cual junto a la fosfatasa alcalina sérica son los marcadores bioquímicos de actividad osteoblástica. Detrás de la franja osteoide aparece el

frente de calcificación. Es en este lugar, que bajo el control del osteoblasto, el osteoide madura durante un período de 5 a 10 días, posteriormente se depositan pequeños cristales de hidroxapatita.

Los osteoblastos son células autocrinas, pues sintetizan y depositan factores de crecimiento en la matriz ósea, los cuales serán liberados en el proceso de resorción y estimularán la propia actividad osteoblástica.

La regulación de la homeostasis mineral ósea está relacionada con el control intra y extracelular de tres iones: calcio, magnesio y fósforo, con tres hormonas: paratohormona, calcitonina y dihidroxivitamina D, actuando sobre tres órganos: hueso, intestino y riñón.

Tanto el calcio como el fósforo, ingresan al organismo por el intestino, se eliminan por el riñón y se almacenan principalmente en los huesos, es precisamente el tejido óseo, el buffer que regula el nivel plasmático de estos iones, por medio de la formación o resorción ósea.

La acción coordinada de estos iones y de las hormonas es lo que va a asegurar un mayor abastecimiento de minerales óseos en las épocas de crecimiento y un estado de equilibrio en las épocas medias de la vida.

Las células osteoblásticas maduran y se convierten en células de revestimiento recubriendo el nuevo hueso y otras células se convierten en osteocitos permaneciendo inmersos en la matriz osteoide adquiriendo una estructura estrellada, interconectándose con otros osteocitos y distintas células óseas.

Resumiendo, podemos mencionar dentro de los factores sistémicos que intervienen en la remodelación ósea a las hormonas, promotoras de la activación y resorción tales como la paratohormona y parcialmente la vitamina D, inhibitoras de la resorción como los estrógenos, la calcitonina y andrógenos y estimulantes de la formación como los mismos andrógenos. El papel de los estrógenos lo revisaremos cuando mencionemos la fisiopatología de la osteoporosis.

Los factores locales están influidos por los sistémicos, actuarían promoviendo la resorción las interleuquinas 1, 6 y 11, el factor de necrosis tumoral y las

prostaglandinas a excepción de la E2; promoviendo la formación actuarían los factores de crecimiento.

El hueso está completamente integrado al medio ambiente por un sistema conocido como el mecanostato, que funciona de la siguiente manera: el estímulo mecánico ocasiona una deformación del hueso, la cual es captada e interpretada por las células óseas, las cuales se defienden promoviendo la mejoría de la rigidez intrínseca del material y una readecuación estructural modificando la orientación de las trabéculas, el grosor de las mismas o la reubicación del material óseo en el hueso cortical, localizándolo más periféricamente, lo cual le confiere mayor resistencia ante los distintos estímulos y necesidades mecánicas de uso cotidiano.

Los osteocitos son las células más abundantes del hueso con una estructura caracterizada por grandes prolongaciones las que les permiten tener acceso a los canales haversianos para su nutrición y para tener contacto entre sí y con otras células del hueso. Las prolongaciones de los osteocitos no son solamente elementos de nutrición sino sensores a la deformación, estas prolongaciones están en contacto con un medio líquido que circula a través de ellas (el fluido periosteocítico) lo cual les permite captar un estímulo mecánico; cuando ocurre una deformación, aumenta la circulación de líquido alrededor de los osteocitos ubicados en esa área, esto se traduce en una alteración del potencial eléctrico y las células responden con la síntesis y liberación de sustancias químicas como factores de crecimiento, óxido nítrico y prostaglandinas, y otras señales no humorales a través del contacto célula-célula y de esta manera promueven activaciones celulares, reparación de microfracturas ocasionadas por esa deformación y la acreción de material para poder soportar en forma adecuada la carga mecánica a la que está siendo sometida la estructura ósea. Las células de revestimiento son también importantes, éstas se encuentran recubriendo las grandes superficies de matriz osteoide de igual forma a lo que hace el endotelio, además de su papel de aislamiento o barrera mecánica para impedir el acceso de osteoclastos sobre el hueso, responden a las presiones hidráulicas de la médula ósea con la síntesis de factores locales, prostaglandinas, óxido nítrico y otras sustancias para permitir el equilibrio del medio ambiente óseo,

interactúan con moléculas de adhesión celular, selectinas e integrinas, están en contacto y se comunican entre sí y con los osteocitos y junto con estos últimos constituyen a nivel celular el sistema del mecanostato.

- **Definición de Osteoporosis:**

La osteoporosis es una enfermedad sistémica esquelética caracterizada por baja masa ósea y por un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con un incremento subsecuente de la fragilidad del hueso y del riesgo de fractura.

Las fracturas osteoporóticas pueden afectar cualquier parte del esqueleto excepto el cráneo. Las más frecuentes son en el antebrazo distal (fractura de Colles), vértebras torácicas y lumbares y fracturas de fémur proximal (cabeza de fémur).

En un estadio preclínico, llamado también osteopenia, la enfermedad se caracteriza simplemente por baja masa ósea sin fracturas.

Actualmente, la alta precisión de las técnicas de medición ósea han modificado la definición de osteoporosis hacia una más operativa, que considera la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) cuando se compara con una población normal.

De acuerdo a la OMS el término osteoporosis es usado para designar un valor de masa ósea 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media del adulto joven.

- **Epidemiología de la Osteoporosis:**

En Europa, Japón y los Estados Unidos se estima que hay 75 millones de personas afectadas y alrededor de 200 millones alrededor del mundo.

Si la tendencia actual de envejecimiento de las poblaciones continúa, se espera que se doble la prevalencia de la osteoporosis para el año 2025.

Se estima que el 25% de las mujeres mayores de 50 años y el 50% de las mayores de 70 años sufren de osteoporosis.

Se estima que una de cada tres mujeres en la postmenopausia tendrá una fractura osteoporótica.

Las fracturas de muñeca tienen una incidencia que incrementa rápidamente los primeros cinco años después de la menopausia y alcanza el pico a los 55 años. Al

menos 20% de las mujeres que han llegado a los 70 años, han tenido al menos una fractura de este tipo.

Con respecto a las fracturas vertebrales, se calcula que en una población de mujeres de 70 años alrededor del 25% habían tenido por lo menos una fractura vertebral y a los 80 años, casi todas las mujeres habían tenido una fractura por aplastamiento.

La fractura de cadera ha llegado a ser tan común, que estos enfermos ocupan en la actualidad el 20% de las camas ortopédicas. Después de los 50 años, la incidencia de esta fractura crece en forma casi exponencial con la edad y como la mujer vive más tiempo que el hombre, del 75 a 80% de estas se dan en ellas. Se calcula que la probabilidad de fractura de cadera en una mujer que llega a los 85 años es del 12%, mientras que en el hombre es del 5%. La mortalidad es elevada (5 al 25%) y sólo una minoría recupera una movilidad similar a la anterior de la fractura.

En el mundo ocurren más de 1 millón 600,000 fracturas de cadera anualmente que con su elevada mortalidad y costos (más de 10 billones de dólares anuales en USA derivados de costos directos e indirectos) han hecho que se considere a la osteoporosis un problema mayor de salud pública. Lo anterior contrasta con el hecho de que un 50% de las fracturas son prevenibles con una combinación del conocimiento de la enfermedad, cambios en el estilo de vida, dieta y tratamiento médico.

La relación mujer-hombre es de 1.5: 1 en la fractura de Colles, 7:1 en las fracturas vertebrales y 2:1 para la fractura de la cabeza de femur.

-Factores de riesgo de la Osteoporosis:

Existe una gran importancia en el conocimiento de los factores de riesgo, para la identificación precoz de individuos propensos, y esta importancia está dada por el hecho, que a esta enfermedad se la compara, en cuanto a su progreso asintomático, con la hipertensión arterial, pues ambas debutan imprevistamente, con fractura ósea o con accidente cerebrovascular, respectivamente.

La clave en ambos casos, está en la identificación de la población de alto riesgo y en el caso de la osteoporosis, la identificación está centrada en la búsqueda de dos elementos, los factores predisponentes y la estimación del estado óseo.

Los dos factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad son:

baja masa ósea conseguida hasta la madurez esquelética (bajo pico de masa ósea) y grado de pérdida ósea subsecuente.

El pico de masa ósea que se alcanza entre la tercera y cuarta década de la vida, al igual que la velocidad de la pérdida de la masa ósea, están determinados por factores genéticos, aunque también juegan un papel los factores ambientales.

Sin embargo, la pérdida ósea acelerada que acontece después de la menopausia, se debe predominantemente al déficit estrogénico.

Hay una probada relación entre el estradiol y la masa ósea y serán susceptibles las mujeres con menopausia precoz o quirúrgica. Además esta pérdida ósea postmenopáusica podrá agravarse probablemente por una ingesta baja de calcio o por un estilo de vida sedentario, pero eliminando los factores ambientales no evitaremos la enfermedad.

Son candidatos a tener osteoporosis las mujeres (4 veces más que los hombres), de raza blanca o asiática seguidas de las latinas, con historia familiar de osteoporosis, mayor edad, en etapa postmenopáusica o hipoestrogenismo natural o inducido (cirugía).

Podemos clasificar los factores de riesgo en mayores y menores.

Factores de riesgo mayores: edad mayor de 65 años, fracturas de bajo impacto luego de los 40 años, tratamiento crónico con corticoides, mala absorción intestinal, historia familiar de fracturas especialmente en la madre, menopausia temprana (antes de los 42 años) o quirúrgica, hiperparatiroidismo, facilidad para caídas, osteopenia radiológica e hipogonadismo.

Factores de riesgo menores: bajo peso, baja talla, vida sedentaria, elevado consumo de alcohol, ingesta baja de calcio, exceso de tabaco, elevada ingesta de proteínas o fosfatos, elevado consumo de café (mayor de 10 tazas diarias), inmovilización,

artritis reumatoide, tratamiento con anticonvulsivantes, historia de hipertiroidismo, tratamiento crónico con heparina.

-Fisiopatología de la Osteoporosis:

El hueso está en un estado dinámico metabólico a través de la vida, es continuamente resorbido y formado en un proceso finamente regulado conocido como remodelación. A través de la infancia y adultez temprana, la formación excede a la resorción de modo que la densidad ósea se incrementa hasta la edad de 30 a 40 años en que se adquiere la masa ósea máxima (pico de masa ósea). Después de este período la resorción excede generalmente a la formación y la densidad ósea disminuye por el resto de la vida. Sin embargo el pico de densidad ósea a partir del cual comienza la declinación y la tasa de pérdida ósea difiere entre cada individuo. Algunos perderán suficiente densidad ósea para desarrollar osteoporosis.

La velocidad de remodelamiento óseo aumenta tras la menopausia, relacionándose estrechamente con los cambios de la función ovárica, pero con un mayor déficit en la formación, por lo tanto habrá un balance negativo de calcio y una pérdida acelerada de hueso.

Luego de los 50 años todo individuo pierde masa ósea. Algunos (1 de 4 mujeres) la pierden de forma acelerada (3% o más anual) pudiendo llegar a la osteoporosis en pocos años. Esta pérdida acelerada se da en los años inmediatos a la menopausia (5-8 años). Otras personas pierden masa ósea de forma lenta (menos de 1% anual) y tienen menos riesgo de desarrollar osteoporosis. El principal factor que explica una pérdida acelerada es la menopausia, pues los estrógenos reducen la resorción ósea.

Luego de los 60 años se produce una pérdida de masa ósea lenta (relacionada con la edad), la que continúa a lo largo de la vida del individuo. Por esto mientras mayor sea la edad de una persona mayor es el riesgo de padecer osteoporosis. En algunas personas de este grupo de edad pueden encontrarse pérdidas óseas mayores que generalmente son secundarias a artritis, consumo de cortisona y enfermedades de la tiroides entre otras.

El decremento de la masa ósea es causado por distintas anomalías incluyendo, como habíamos mencionado, el desbalance entre la formación y la resorción ósea dentro de cada unidad de remodelación (debido a una actividad osteoclástica incrementada con o sin actividad osteoblástica disminuida) y un incremento en la frecuencia de activación del número de unidades de remodelación iniciado por unidad de tiempo. En cada ciclo de remodelación hay una imperceptible pérdida de hueso, por lo tanto la pérdida total de hueso depende del total de ciclos, de esto se deduce que los procesos que aceleran la activación de la remodelación ósea aumentan la pérdida de hueso.

El incremento en la frecuencia de activación de unidades de remodelación es directamente dependiente de la deficiencia de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas.

La pérdida de hueso después de la menopausia está claramente atribuida a un recambio óseo incrementado con un exceso de resorción ósea.

El recambio óseo acelerado con la pérdida subsecuente de hueso dentro de los 5 años después de la menopausia está directamente ligado a la deficiencia de estrógenos y es retardado con la terapia de reemplazo hormonal.

En la postmenopausia la caída brusca de estrógenos circulantes se asocia a una pérdida progresiva de masa ósea, apreciable histológicamente más a nivel del hueso trabecular que a nivel del cortical o compacto.

Se produce además un balance negativo de calcio a expensas de la fuerte pérdida fecal de calcio. El tratamiento prolongado con estrógenos revierte la tendencia hasta alcanzar un balance positivo.

Si a estas mujeres se les realiza una prueba oral con calcio radioactivo, la absorción intestinal del radiocalcio se encuentra substancialmente comprometida y la excreción fecal del mismo es superior que la de las mujeres no osteoporóticas de igual edad.

El mecanismo activo del transporte intestinal de calcio está regulado estrictamente por el 1,25 (OH)₂ colecalciferol (calcitriol), el metabolito activo de la vitamina D.

En la osteoporosis postmenopáutica la vitamina D administrada exógenamente no es efectiva porque no existe carencia de la misma y porque existe un obstáculo para que la vitamina D se convierta en calcitriol a nivel renal.

En las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis se han observado valores normales de 25 (OH) colecalciferol en sangre y valores disminuidos de 1,25 (OH) 2 colecalciferol (calcitriol).

Evidentemente la presencia de oxhidrilo en posición 1 es crítica para garantizar la eficacia funcional del calcitriol. La 1 alfa hidroxilación de la 25 (OH) colecalciferol consiste en proceso enzimático que se lleva a cabo en el riñón. Dicho proceso bioquímico depende de los estrógenos para su correcta realización.

Las mujeres ovariectomizadas en la edad fértil presentan una disminución en los niveles de calcitriol y una reducción paralela en la eficiencia del transporte intestinal de radiocalcio.

La deficiencia de esteroides sexuales ocasiona además los siguientes cambios:

- La población de osteoclastos llegará a ser más activa creando grandes cavernas de resorción.
- Alteración del balance de resorción-formación llevando a una pérdida de continuidad.
- Disminución de la posibilidad de producir nuevo hueso por parte de los osteoblastos.

Se ha demostrado que los estrógenos intervienen en la inhibición de las citoquinas resorptivas como las interleuquinas 1 y 6 y en la estimulación del factor de crecimiento TGF-beta. En los estados de deprivación estrogénica se induce la apoptosis de los osteocitos.

La osteoporosis que afecta al hueso trabecular obedecería más a factores relacionados con la menopausia como son las hormonas y el hueso cortical a factores en relación con el mismo proceso de envejecimiento.

Debido a que la remodelación ósea es un evento de superficie, las áreas del esqueleto que contienen la mayor parte del hueso trabecular son las primeras en sufrir una fractura osteopática: cadera, vertebras y muñeca.

En el proceso normal con la edad, lo que sucede es que hay un desbalance entre la efectividad de la resorción y la formación ósea, por un ineficiente reclutamiento de osteoblastos, por lo tanto la pérdida de la masa ósea es posible aún sin que esté estimulada la remodelación, o que, de hecho, la misma esté disminuida.

-Clasificación de la Osteoporosis:

Podemos considerar dos tipos de osteoporosis: primaria y secundaria.

La osteoporosis primaria se divide en postmenopáusica y senil.

La osteoporosis postmenopáusica (tipo I) se presenta en la mujer con relación a la declinación gradual de la función ovárica. Clínicamente se reconoce esta etapa por la presencia de amenorrea, pero la pérdida ósea se puede presentar en el año previo a la última menstruación.

La osteoporosis relacionada con la edad o senil (tipo II) ocurre en mujeres u hombres sobre los 65 años de edad. Se produce un exceso de la pérdida de hueso cortical proporcionalmente al trabecular debido a un incremento en la resorción ósea, disminución de la producción de vitamina D a nivel del riñón y menor absorción de calcio.

Es frecuente observar fracturas vertebrales la mayoría de las veces asintomáticas reconocidas por la exageración de la cifosis.

Con respecto a la osteoporosis secundaria, la búsqueda de ésta se impulsa sobretodo cuando la enfermedad ocurre en edades tempranas o las fracturas no son en los lugares más frecuentes.

La osteoporosis secundaria es aquella que ocurre como consecuencia de una condición asociada. Las más importantes son las siguientes:

Alimentarias: ingesta baja en calcio, déficit de vitamina D, bloqueo de la absorción de calcio.

Digestivas: hepatopatías crónicas, gastrectomías, síndrome de malaabsorción, alcoholismo.

Endocrinopatías: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, defectos hormonales (hipofunción ovárica o testicular).

Metabólicas: diabetes, acidosis, hemocromatosis.

Nefropatías.

Genéticas: síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, síndrome de Marfán, osteogénesis imperfecta, homocistinuria, hipofosfatasa.

Hematológicas: mieloma, leucosis, macroglobulinemia.

Farmacológicas: corticoides, heparina, fósforo, hidantoínas, barbitúricos, levotiroxina.

Tumorales: tumores primarios o metastásicos.

Otros: inmovilización, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante.

-Diagnóstico de Osteoporosis:

La evaluación de una paciente osteoporótica involucra:

- Medición de la masa ósea.
- Diagnóstico de fracturas (si las hay).
- Búsqueda de causas secundarias.
- Evaluación bioquímica de la remodelación esquelética.

DENSITOMETRIA OSEA

Los cuestionarios de factores de riesgo son más específicos que sensibles e identifican más fácilmente la población que ya tiene la enfermedad y no la que puede padecerla.

Actualmente el “gold standard “ o “ prueba de oro “ para el diagnóstico es la densitometría ósea con absorciometría dual de doble rayos X (DEXA).

Con fines diagnósticos podemos medir columna, cadera, calcáneo o antebrazo.

Para monitorizar el tratamiento es preferible la medición de columna y cadera.

Es recomendable utilizar en lo posible el mismo equipo de densitometría para evitar la variabilidad que pudiera existir.

Con referencia a la densidad mineral ósea (BMD), ésta se correlaciona con la fortaleza ósea y la baja BMD está asociada con riesgo incrementado de fractura.

La densitometría puede identificar la pérdida de hueso trabecular en cadera y vértebras y el adelgazamiento en regiones corticales de los huesos largos, cada uno de los cuales se correlaciona con un riesgo de fractura en el sitio examinado.

La densitometría es el mejor indicador de riesgo de fractura y se pueden registrar decrementos de la masa ósea en el tiempo. Sin embargo los cambios en la BMD en magnitud suficiente para ser confiablemente medidos (de 2 a 4%) son relativamente grandes y son únicamente vistos después de 1 año o más de observación.

Si la densitometría resulta en una masa ósea dentro de una desviación estandar con respecto al adulto joven, este procedimiento se repetirá de uno a cinco años después, dependiendo, de si estas mujeres son perdedoras rápidas o lentas, pues sólo las primeras, que pierden del orden del 3 a 6 % anual de masa ósea, se detectarán si se repite el estudio al año, dada la reproducibilidad y precisión del estudio densitométrico.

El principio operativo de la densitometría se basa en la propiedad de los minerales de absorber fotones o rayos X provenientes de una fuente emisora siendo la radiación absorbida proporcional a la masa ósea.

Se ha observado que por cada 10% de disminución en la densidad mineral ósea del cuello femoral, el riesgo de sufrir una fractura de cadera aumenta 4 veces.

Una vez obtenida la densidad del área estudiada se compara el resultado con curvas de valores normales según edad, sexo, raza y área geográfica del paciente.

Al comienzo de la menopausia se afecta con mayor rapidez el componente trabecular con mayor riesgo de fracturas a nivel vertebral.

Después de los 65 años, la frecuencia de artrosis en la columna vertebral puede ocasionar un falso incremento en los valores de densidad ósea. A esa edad se recomienda la medición del fémur proximal sujeta a menos artefactos que la de la columna.

Para expresar los resultados puede emplearse la puntuación T (número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la media).

La primera técnica que permitió cuantificar la densidad mineral ósea in vivo fue la densitometría fotónica simple, la cual se basa en medir la atenuación que sufre un

haz de fotones procedentes de una fuente de yodo 125 al atravesar el hueso. El resultado se indica como gramos de calcio por centímetro lineal explorado. Se trata de una técnica fiable con una buena precisión y exactitud. El problema es que debido a la irregular distribución de la osteoporosis en el esqueleto, tiene una relativamente baja capacidad de predicción de la pérdida ósea en raquis y cadera, por lo que ha sido desplazada a este fin por la densitometría de doble energía. Sin embargo, dada la rapidez con que se efectúan las medidas, el relativo bajo costo del equipo y la baja irradiación, se sigue utilizando actualmente para el despistaje poblacional de osteoporosis.

La masa ósea vertebral no puede medirse de forma precisa mediante densitometría fotónica simple. Ellos es así por dos motivos:

- El hueso esponjoso está compuesto de tejido óseo trabecular, grasa y tejido hemopoyético. Al envejecer, además de una pérdida de tejido óseo se produce un reemplazo del tejido hemopoyético por grasa trabecular, lo que produce unos resultados falsamente bajos de las medidas de masa ósea.
- La medición de masa vertebral está sujeta al efecto del distinto espesor de partes blandas abdominales de cada sujeto.

Por estos motivos para medir la densidad mineral de huesos profundos es preciso descontar el efecto de las partes blandas peri e intraóseas. Ello se logra utilizando dos haces de fotones de distinta energía, ya que el coeficiente de absorción por diferentes tejidos es distinto dependiendo de la energía de los fotones que los atraviesan. De este modo, la diferencia de atenuación de los haces fotónicos de distinta energía distingue la atenuación debida a partes blandas de la del hueso y permite una medición más precisa y exacta de la masa ósea.

En base a este principio se han desarrollado en la última década técnicas que utilizan como fuente de fotones isótopos radioactivos o rayos X para medir de forma precisa la densidad mineral en la columna lumbar y en la cadera. Dentro de estas técnicas tenemos:

Densitometría isotópica (densitometría fotónica dual)

Densitometría con rayos X doble energía (DEXA: Dual Energy X rays Absorptiometry).

La técnica DEXA también denominada radiografía digital cuantitativa se ha convertido en el actual estándar y es de elección en lo que a mediciones precisas de masa ósea en huesos profundos se refiere. La irradiación es muy baja, tiene una alta precisión (0.5-1.5%) y exactitud (1-3%), con opciones de software para la medición de densidad mineral ósea (DMO) regional (cadera, raquis lumbar) y corporal total, así como posibilidad de corregir las deformidades aparentes (escoliosis).

Con respecto a la densitometría de columna lumbar, la técnica consiste en múltiples barridos que realiza un brazo mecánico en la región lumbar. Se inicia en una línea que une ambas espinas iliacas anteroposteriores y termina en las últimas dorsales. El resultado del estudio muestra la masa ósea en relación al área en gr/cc obteniéndose un promedio de la densidad mineral L2-L4.

Hay factores distintos al tejido óseo que pueden interferir en la interpretación de los resultados de la medición de la masa ósea de la columna lumbar en la posición anteroposterior: fracturas o aplastamientos vertebrales, artrosis con presencia de osteofitos, sustancias de contraste utilizadas en estudios radiológicos de la columna (mielografía) o del tracto gastrointestinal, cifosis o escoliosis marcadas, fusión vertebral y calcificaciones de la aorta abdominal.

El incremento artificial que pueden desarrollar los artefactos mencionados llevó al desarrollo de la medición en proyección lateral, sin embargo esta posición no se utiliza de rutina ya que el coeficiente de variación de la columna en posición lateral oscila entre el 2-3% (superior al obtenido en la proyección antero-posterior).

Con referencia a la densitometría de fémur proximal, las regiones de interés son el cuello femoral, el triángulo de Ward y el trocánter. Dichas regiones se estudian mediante un rectángulo de 1.5 cm de ancho que pasa a través del cuello femoral debido a que el primero presenta un coeficiente de variación menor y es de mayor utilidad en el seguimiento, ya que promedia los resultados de todas las áreas del fémur proximal.

MARCADORES DE RECAMBIO OSEO

En todo proceso de síntesis y degradación se generan productos que constituyen la matriz ósea. Son sintetizados principalmente por los osteoblastos y degradados por la acción de los osteoclastos. Estas sustancias volcadas parcialmente a la circulación pueden aparecer en la orina. Esto permite evaluarlas bioquímicamente con metodologías suficientemente sensibles y específicas que discriminan tanto cambios leves (osteoporosis) como importantes o severos (enfermedad de Paget y osteodistrofia renal). Estos marcadores de recambio óseo (turn over) resultan útiles solos o complementados con otros exámenes (como la densitometría ósea) para la predicción del riesgo de fractura, diagnóstico, elección de la terapia, monitoreo de la pérdida ósea y la eficacia del tratamiento.

Hay dos formas posibles de detectar a las mujeres con riesgo potencial de presentar osteoporosis, que son, la medición de la masa ósea en el momento de la menopausia y la medición del ritmo posterior de pérdida de la misma.

El estudio densitométrico es útil para la medición de la masa ósea, sin embargo el proceso de pérdida es muy lento como para distinguir a los perdedores lentos de los perdedores rápidos con dicho método, esto ha llevado a la búsqueda de índices bioquímicos de recambio óseo para medir la velocidad de la pérdida de la masa ósea.

La utilización de métodos bioquímicos para la medición del recambio óseo, es porque la medición directa por el estudio microscópico de las biopsias óseas, es un método caro, laborioso y con pobre reproducibilidad, que se utiliza solamente en ciertas ocasiones para excluir otras enfermedades del metabolismo óseo (por ejemplo osteomalacia).

El dosaje de hormonas calciotrópicas (hormona paratiroidea, calcitriol o calcitonina), no está indicado en forma rutinaria, por la variabilidad que presentan acorde a la edad, raza y sexo, en contraste está obteniendo una importancia creciente, el monitoreo de marcadores bioquímicos de remodelación o recambio óseo.

Hay cada vez más evidencias que los marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea son útiles como predictores de la futura tasa de pérdida ósea y de la respuesta al tratamiento.

Aproximadamente un 25 a 30 % de todas las mujeres en la postmenopausia temprana pierden más de un 3% de masa ósea al año, ó sea son perdedoras rápidas, mientras que un 70 a 75% pierden menos del 3% anual, considerándoseles perdedoras lentas.

Las perdedoras rápidas comparadas con las perdedoras lentas, muestran marcadores bioquímicos de recambio óseo estadísticamente más elevados. Esto indica que cuanto mayor es el grado de recambio óseo, mayor es el aumento de la resorción comparado con la formación ósea.

Las perdedoras rápidas pierden aproximadamente el 50% más de hueso a nivel de muñeca, vértebras y cabeza de femur que las perdedoras lentas, los primeros doce años de la menopausia.

La tasa de recambio óseo puede ser determinada a través de la medición de marcadores bioquímicos de formación tales como: fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y péptidos de extensión de procolágeno tipo I y marcadores de resorción tales como: fosfatasa ácida tartrato resistente, piridinolina y desoxipiridinolina.

Estos marcadores tienen las siguientes ventajas: no son invasivos, no son costosos, pueden ser repetidos en varias ocasiones y reflejan la actividad de la célula ósea en el esqueleto entero.

Los marcadores han sido usados para estudiar la patogénesis de la osteoporosis, identificar mujeres postmenopáusicas con pérdida ósea acelerada, predecir fracturas independientemente de la masa ósea, predecir respuesta a la terapia y monitorizar la respuesta a la terapia.

La tasa incrementada de pérdida ósea se acompaña por incremento en la resorción y formación.

Después de la menopausia los marcadores que reflejan resorción están aumentados en una proporción mayor que los marcadores que reflejan formación con 50 a 150%

de incremento de la excreción de piridinolina y desoxipiridinolina en orina. Estudios que han comparado mujeres con osteoporosis con controles de la misma edad indican que aquellas con osteoporosis tienen un mayor incremento en los marcadores de resorción ósea.

Aproximadamente 90% de la matriz orgánica del hueso es colágeno tipo I, una proteína triple helicoidal.

El colágeno tipo I del hueso está unido por moléculas específicas que le proporcionan rigidez y fortaleza, las cuales son la piridinolina y la desoxipiridinolina.

La piridinolina se encuentra en el colágeno tipo I del hueso como en el colágeno tipo II del cartílago.

La desoxipiridinolina está presente únicamente en el colágeno tipo I y por consiguiente es un indicador muy específico de resorción ósea.

La desoxipiridinolina (DPD) es liberada a la circulación durante el proceso de resorción de la matriz ósea y excretada sin ser metabolizada en la orina.

La piridinolina y la desoxipiridinolina son aminoácidos cíclicos que forman puentes de unión moleculares, estabilizando las fibras colágenas en la matriz extracelular.

Durante el proceso de resorción mediado por los osteoclastos, el colágeno comienza a degradarse proteolíticamente, liberando formas libres (40%) o unidas a péptidos (60%), excretándose por orina.

Una ventaja adicional en el dosaje de desoxipiridinolina es que el paciente no necesita dieta previa a la toma de muestra, otra es que no exige orina de 24 horas facilitando la recolección y mejorando la calidad de la muestra.

La alta sensibilidad y especificidad de la desoxipiridinolina la hacen especialmente útil en la osteoporosis postmenopáusicas, dado que la pérdida rápida de hueso ocurre silenciosamente, comenzando con la caída de los estrógenos, lo cual puede ocurrir aún antes que la menopausia se declare.

La fase de pérdida rápida de hueso es generalmente bastante prolongada, antes que aparezcan síntomas de osteoporosis, dado que la pérdida de hueso se puede prevenir

con distintos tipos de tratamiento es crítico el diagnóstico de esta pérdida para poder prevenir la osteoporosis.

En tal sentido la desoxipiridinolina juega un rol destacado en la identificación de los grupos de riesgo y posteriormente en el control post tratamiento antiresortivo.

La combinación de dosaje de marcadores de recambio óseo y densitometría es muy útil para identificar pacientes con riesgo de fracturas, especialmente mujeres perimenopáusicas a quienes debería ofrecerse un tratamiento preventivo temprano antes que ocurra una pérdida ósea apreciable.

2.2 Hipótesis

La determinación de marcadores de resorción ósea tales como la desoxipiridinolina en orina pueden contribuir a detectar una población de mujeres postmenopáusicas con una tasa de pérdida de masa ósea mayor y por ende con mayor riesgo de fractura.

2.3 Objetivos de la investigación

- Determinar la utilidad del dosaje de DPD y de la densitometría ósea en la predicción de pérdida rápida de masa ósea.
- Determinar el porcentaje de perdedoras de masa ósea rápidas y lentas en mujeres postmenopáusicas precoces y tardías.
- Determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de DPD en mujeres postmenopáusicas tempranas con diagnóstico de normal y osteopenia.
- Determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de DPD en mujeres postmenopáusicas tardías con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis.
- Determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de DPD en mujeres postmenopáusicas precoces y tardías.
- Determinar la correlación del índice de masa corporal con los valores de desoxipiridinolina y las categorías diagnósticas densitométricas.

- Determinar si existe correlación entre los niveles incrementados de desoxipiridinolina y pérdida de masa ósea al año en mujeres postmenopáusicas precoces y tardías.
- Determinar el porcentaje de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas tardías.

2.4 Justificación

Después de la menopausia la deficiencia de estrógenos aumenta el riesgo de osteoporosis en la población femenina, por lo que se requiere la realización de estudios de densitometría ósea aún en ausencia de cualquier sintomatología para la detección precoz de casos de osteopenia y osteoporosis susceptibles al tratamiento con terapia de reemplazo hormonal, bifosfonatos y suplementos de calcio, disminuyendo el riesgo de fractura.

La densitometría es un examen cuyo costo es de aproximadamente S/. 220.00 para EsSalud siendo el costo de la determinación de desoxipiridinolina en orina de S/. 43.00.

El estudio densitométrico debería realizarse una vez por año en condiciones ideales sin embargo dada la magnitud de la población que requiere este examen se podría realizar un control en el lapso de 2 años en aquellas mujeres que tuviesen valores de desoxipiridinolina en orina dentro del rango normal y un control anual sólo en aquellas con valores de desoxipiridinolina incrementados, si comprobamos en el presente estudio que el incremento de marcadores de resorción ósea se correlaciona con una mayor pérdida de masa ósea al año.

Esta metodología permitiría reducir el costo que significa realizar una densitometría de control al año a todas las mujeres postmenopáusicas después de un estudio inicial priorizando el seguimiento del grupo de mayor riesgo.

CAPITULO III

METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudio: Prospectivo

3.2 Muestra de Estudio

El presente estudio se realizó en un grupo de 199 mujeres proveniente del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen y Clínicas de EsSalud.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: mujeres en el período postmenopáusicos precoz y tardío, con estudios densitométricos de columna lumbar y cuello femoral y dosaje de desoxipiridinolina en orina.

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: pacientes con alguna condición patológica asociada a osteoporosis secundaria, antecedente de fractura en el lapso del último año previo al estudio y tratamiento con estrógenos, corticoides, hormona tiroidea bifosfonatos, suplementos de calcio u otra medicación que pudiese alterar el metabolismo óseo.

3.3 Variables de Estudio

Independientes:

- Valor de DPD.
- Valor de densitometría ósea inicial lumbar y de cuello femoral
- Índice de masa corporal
- Menopausia.

Dependiente:

- Variación densitométrica (tasa de pérdida de masa ósea anual)

3.4 Operacionalización de variables

- Índice de masa corporal (IMC): se determinará por el cociente entre el peso en Kg y la talla en mts elevado al cuadrado (Kg/m^2), estableciéndose tres categorías:
Delgadas: IMC menor de 23.
Normosómicas: IMC mayor o igual de 23 y menor o igual de 30.
Obesas: IMC mayor de 30.
- Menopausia: se determinarán dos categorías de acuerdo a FUR:
Precoz: menor o igual de 5 años
Tardía: mayor de 5 años.
- Desoxipiridinolina (DPD): se expresará como nanomoles de DPD por milimol de creatinina en orina ($\text{nM DPD}/\text{mM Creatinina}$) siendo el rango de normalidad: 3.0 a 7.4 $\text{nM DPD}/\text{mM creatinina}$.
- Densidad Mineral Ósea (DMO): se considerarán las siguientes categorías diagnósticas densitométricas según la clasificación de la OMS:
Normal: DMO dentro de ± 1 desviación estándar (DS) del valor T.
Osteopenia: DMO menor de -1 DS y mayor o igual de -2.5 DS del valor T.
Osteoporosis: DMO menor de -2.5 DS del valor T.
Siendo el valor T la comparación del resultado del paciente con el valor esperado para un adulto joven en su pico de masa ósea, el cual se alcanza alrededor de los 35 años.
- Perdedoras rápidas: postmenopáusicas con una pérdida de masa ósea anual mayor al 3%
- Perdedoras lentas: postmenopáusicas con una pérdida de masa ósea anual menor al 3%.

3.5 Técnica y Método de Trabajo

Como marcador de resorción ósea se utilizó la desoxipiridinolina (DPD) medida en orina, para lo cual se recolectó la primera o segunda muestra de orina por la mañana (antes de las 10 AM) para evitar la posible influencia de la variación diurna.

Los especímenes de orina fueron conservados a 2-4°C por un lapso máximo de 7 días antes de su procesamiento, de acuerdo a las normas recomendadas por el fabricante.

Para la determinación de la concentración de DPD en orina se utilizó la técnica de inmunoensayo quimioluminiscente de fase sólida (INMULITE Pyrilinks-D) la cual usa anticuerpos específicos monoclonales dirigidos contra la DPD.

Los valores obtenidos fueron ajustados de acuerdo a la concentración de creatinina en orina para corregir las variaciones en el flujo urinario y expresados como nanomoles de DPD por milimol de creatinina.

Todas las determinaciones de la DMO se realizaron con el sistema DEXA, equipo marca Hologic QDR 4500 A del servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud. Este es un equipo de última generación en cuanto al desarrollo tecnológico.

3.6 Tareas específicas para el logro de resultados

- Coordinación con el Servicio de Bioquímica para obtención del reactivo para dosaje de desoxipiridinolina y procesamiento de muestras.
- Coordinación con el Servicio de Reumatología para la selección de pacientes y estudio densitométrico.
- Elaboración de ficha de recolección de datos.
- Obtención de información mediante ficha de recolección de datos.
- Dosaje de desoxipiridinolina en orina.
- Determinación de densitometría ósea I.
- Determinación de densitometría ósea II.
- Tabulación y análisis estadístico de resultados.
- Presentación de informe final.

3.7 Procesamiento y Análisis de Datos

El análisis estadístico se realizará con el software Epi info versión 6.04b.

Se usará la prueba de Chi cuadrado con ajuste de Yates para verificar la asociación de variables cuantitativas.

CAPITULO IV

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Asignación de recursos:

Recursos Humanos:

- 1 Residente de Patología Clínica
- 1 Tecnólogo de Laboratorio
- 1 Técnico de Laboratorio
- 1 Técnico de Densitometría.
- 1 Estadístico

Recursos materiales:

- 1 Equipo para Inmunoensayo Quimioluminiscente.
- Perlas de poliestireno cubiertas con un anticuerpo específico para DPD y encerradas dentro de un Inmulite Test Unit.
- Frascos para recolección de muestras de orina.
- 1 Densitómetro
- 1 Computadora.

4.2 Presupuesto del Proyecto

Se realizarán dos estudios de densitometría ósea cuyo costo es de S/. 220.00 c/u y 1 determinación de desoxipiridinolina en orina cuyo costo es de S/. 43.00, a cada paciente incluida en el presente estudio.

**CAPITULO V: PRESENTACION DE RESULTADOS
CUADRO Nro 1**

Análisis de regresión múltiple

Dependiente:

Variación densitométrica Lumbar

Independientes:

Valor de DPD

Valor de Densitometría ósea L1-L4 inicial

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coeficiente de correlación múltiple	0.6544
Coeficiente de determinación R ²	0.4282
Observaciones	199
<i>Estadístico F</i>	<i>p</i>
73.4028	0.0000
<i>Parámetros</i>	<i>Coefficientes</i>
Intercepción	0.0835
DPD	-0.3010
Densitometría en L1-L4	0.2856
Var. Lumbar = 0.0835 + (- 0.3010) x DPD + (0.2856) x DO L1-L4	

Dependiente:

Variación densitométrica en Cuello Femoral

Independientes:

Valor de DPD

Valor de Densitometría ósea CF inicial

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coeficiente de correlación múltiple	0.6081
Coeficiente de determinación R ²	0.3698
Observaciones	199
<i>Estadístico F</i>	<i>p</i>
57.5078	0.0000
<i>Parámetros</i>	<i>Coefficientes</i>
Intercepción	-0.0752
DPD	-0.2752
Densitometría en CF	0.2640
Var. C. Femur = -0.0752 + (- 0.2752) x DPD + (0.2640) x DO CF	

Predicción de pérdida de masa ósea de 3% a más al año
utilizando la ecuación de regresión, puntos críticos y valores promedio
de Densitometría ósea

Si L1-L4 = -1.4, cual es el valor de
DPD en el que se puede
predecir una pérdida de masa ósea
rápida

Valor de DPD = 9,0 nM / mM
creatinina

Si CF = -1.4, cual es el valor de DPD en
el que se puede
predecir una pérdida de masa ósea
rápida

Valor de DPD = 10.0 nM / mM creatinina

Por lo tanto la utilización de la DO en L1-L4 y la variación densitométrica lumbar son más sensibles para la
predicción de perdedoras rápidas.

CUADRO Nro 2

Tiempo de menopausia y perdida de masa ósea al año					
Tiempo de menopausia	Perdida Lumbar	N	%	Mean	Std. Dv
Precoz	Lenta	35	71.43	-1.3134	0.4038
	Rapida	14	28.57	-3.9751	0.5511
	Total	49	24.62	-2.0739	1.2937
Tardia	Lenta	145	96.67	-1.3807	0.5045
	Rapida	5	3.33	-3.3256	0.2536
	Total	150	75.38	-1.4455	0.6086
Total	Lenta	180	90.45	-1.3676	0.4862
	Rapida	19	9.55	-3.8042	0.5657
	Total	199	100.00	-1.6002	0.8707

CUADRO Nro 3

Valores de DPD de acuerdo a la categoría diagnóstica densitométrica							
Tiempo de menopausia	Grado	N	%	Valor de DPD			
				Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Precoz	Normal	12	24.49	4.0842	0.7454	3.24	5.18
	Osteopenia	37	75.51	9.5441	2.4917	7.02	16.09
	Total	49	24.62	8.2069	3.2266	3.24	16.09
Tardia	Normal	3	2.00	5.3433	1.9944	3.47	7.44
	Osteopenia	90	60.00	6.9516	0.9681	4.69	8.61
	Osteoporosis	57	38.00	8.25	0.7228	6.58	12.2
	Total	150	75.38	7.4128	1.1369	3.47	12.2
Total	Normal	15	7.54	4.336	1.1299	3.24	7.44
	Osteopenia	127	63.82	7.7069	1.9582	4.69	16.09
	Osteoporosis	57	28.64	8.25	0.7228	6.58	12.2
	Total	199	100.00	7.6083	1.9011	3.24	16.09

CUADRO Nro 4

Valor promedio de DPD en mujeres postmenopausicas tempranas, según categoría densitométrica						
Categoría densitométrica	N	Mean	Std.Dev	Std. Error Mean	t	p
Normal	12	4.08416667	0.75	0.215183	-7.44	0.0000 *
Osteopenia	37	9.54405405	2.49	0.4096315		
* p < 0,0001						

CUADRO Nro 5

Valor promedio de DPD en mujeres postmenopausicas tardías, según categoría densitométrica						
Categoría densitométrica	N	Mean	Std.Dev	Std. Error Mean	t	p
Osteopenia	90	6.9516	0.9681	0.10044881	-7.80	0.0000 *
Osteoporosis	57	8.25	0.7228	0.10620153		
* p < 0,0001						

CUADRO Nro 6

Valor promedio de DPD según tiempo de menopausia						
Tiempo de menopausia	N	Mean	Std.Dev	Std. Error Mean	t	p
Precoz	49	8.2069	3.23	0.46094837	2.58	0.011 *
Tardia	150	7.4128	1.14	0.09282362		
* p < 0,05						

CUADRO Nro 7

Valor de DPD según constitución corporal								
Constitución corporal	N	Mean	Std. Dev	Std. Error	Min	Max	F	p
Delgada	33	8.7015	2.1478	0.3739	4.85	14.19	7.520	0.001 *
Normal	150	7.3421	1.7115	0.1397	3.24	16.09		
Obesa	16	7.8494	2.3170	0.5792	3.44	12.83		
Total	199	7.6083	1.9011	0.1348	3.24	16.09		
* p < 0,01								
Eta cuadrado: 0.071								

Cuadro Nro 8

Constitución corporal y Categoría Densitométrica					
		Constitución corporal			
		Delgada	Normal	Obesa	Total
Categoría densitométrica	Normal	1	12	2	15
	Osteopenia	17	107	9	133
	Osteoporosis	15	31	5	51
Total		33	150	16	199
Chi cuadrado = 10,036, gl = 4					
p = 0,039833 (< 0,05)					

CUADRO Nro 9

Valor de DPD de acuerdo a tasa de pérdida de masa ósea								
Tiempo de Menopausia	Perdedoras	N	Mean	Std. Dev.	Min	Max	t	p
Precoz	Lenta	35	6.5271	1.8913	3.24	8.81	10.2684	0.000 *
	Rapida	14	12.4064	1.5801	10.13	16.09		
	Total	49	8.2069	3.2266	3.24	16.09		
Tardia	Lenta	145	7.3800	1.0618	3.47	9.5	1.9198	0.057
	Rapida	5	8.3640	2.5265	5.12	12.2		
	Total	150	7.4128	1.1369	3.47	12.2		
* p < 0,0001								

CUADRO Nro 10

Evolución densitométrica anual en mujeres postmenopáusicas								
Tiempo de Menopausia	Edades	Normal		Osteopenia		Osteoporosis		Total
		Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	
Precoz	Menor de 50	8	8	34	34			42
	De 50 a 70	4	4	3	3			7
	Total	12	12	37	37			49
Tardia	Menor de 50			1	1			1
	De 50 a 70	3	3	69	65	24	28	96
	Mayor de 70			26	24	27	29	53
	Total	3	3	96	90	51	57	150

CAPITULO VI: DISCUSION

De acuerdo al análisis de regresión múltiple que se realizó se halló una mayor correlación del valor de densitometría ósea lumbar inicial con la variación densitométrica lumbar en comparación con el valor de la densitometría ósea de cuello femoral inicial correlacionado con la variación densitométrica en cuello femoral, lo cual se determinó por el coeficiente de correlación múltiple (Cuadro Nro 1), por consiguiente la utilización de la densitometría ósea en L1-L4 y la variación densitométrica lumbar son más sensibles para la predicción de perdedoras rápidas y la presentación de resultados se ha realizado teniendo en cuenta sólo los valores de densitometría lumbar.

El índice de masa corporal y el tiempo de menopausia no se correlacionaron de manera significativa con la variación densitométrica anual por lo que no se incluyeron en la ecuación de regresión.

En el presente estudio se evidenció que 28.6 % de mujeres postmenopáusicas tempranas tuvieron un promedio de pérdida de masa ósea al año de -3.97% mientras que el 71.4% restante perdió un promedio de -1.31% . (Cuadro Nro 2).

Esta observación se corrobora con estudios que han hallado que de 25 a 30% de todas las mujeres en la postmenopausia temprana pierden más de un 3% de masa ósea al año (perdedoras rápidas), mientras que un 70 a 75% pierden menos del 3% anual (perdedoras lentas).

Las perdedoras rápidas pierden aproximadamente 50% más de hueso a nivel de muñeca, vértebras y cabeza de fémur que las perdedoras lentas, los primeros doce años de la menopausia .

En la menopausia ocurre una pérdida acelerada de hueso en un determinado porcentaje de mujeres (perdedoras rápidas) durante los primeros 5 años (postmenopausia temprana), después de esto la proporción de pérdida ósea va de 1 a 2% por año.

Cada desviación estándar en la disminución de masa ósea da como resultado un doble riesgo de fractura.

En el grupo de postmenopaúsicas tempranas, aquellas con diagnóstico de osteopenia presentaron niveles promedio de DPD de 9.54 y aquellas con valores normales presentaron un promedio de 4.08 (Cuadro Nro 3), existiendo una diferencia estadísticamente significativa (Cuadro Nro 4).

En el grupo de postmenopaúsicas tardías aquellas con diagnóstico de osteoporosis presentaron un nivel promedio de DPD de 8.25 en comparación con aquellas con diagnóstico de osteopenia que presentaron un promedio de 6.95 (Cuadro Nro 3) siendo la diferencia estadísticamente significativa.(Cuadro Nro 5)

En el grupo de postmenopaúsicas precoces se halló un valor promedio de DPD de 8.20 y en el grupo de postmenopaúsicas tardías un valor promedio de 7.41, siendo la diferencia estadísticamente significativa entre los valores de desoxipiridinolina en mujeres postmenopaúsicas precoces y tardías. (Cuadros Nros 9 y 6).

Los valores de DPD tuvieron una diferencia estadísticamente significativa de acuerdo a la constitución corporal no obstante esta variable solo contribuye en un 7% (Eta cuadrado: 0.071) (Cuadro Nro 7).

Aquellas mujeres que según el índice de masa corporal fueron diagnosticadas de delgadas presentaron un 45% de casos de osteoporosis y aquellas diagnosticadas de obesas presentaron un 31% de casos (Cuadro Nro 8) corroborando la información de que un bajo índice de masa corporal es un factor de riesgo de osteoporosis.

Diferentes estudios realizados en mujeres postmenopaúsicas sugieren fuertemente que un recambio óseo incrementado está asociado con una mayor pérdida ósea y masa ósea más baja en la ancianidad.

Garnero y otros investigadores han mostrado en estudios prospectivos en un período de 2 a 12 años que un alto recambio óseo determinado por niveles basales altos de marcadores está asociado con una tasa incrementada de pérdida ósea medida por densitometría y de este modo eventualmente con una baja masa ósea existiendo un riesgo progresivamente mayor de pérdida ósea con niveles de marcadores más altos, en nuestro estudio hemos corroborado esta observación evidenciando que aquellas mujeres en el período postmenopáusico temprano, con niveles de desoxipiridinolina más elevados presentaban una mayor pérdida de masa ósea al año pudiéndose

establecer dos grupos: perdedoras rápidas y perdedoras lentas, existiendo en el primero un nivel promedio de DPD significativamente más alto (Cuadro Nro 9)

Las mujeres con baja masa ósea y tasa de pérdida ósea rápida después de la menopausia tienen un riesgo más alto para fracturas subsecuentes en comparación con mujeres con solo uno de estos factores de riesgo.

Riis y colaboradores reportaron que mujeres con 3 años de menopausia clasificadas como perdedoras de hueso rápidas, esto es, con una alta tasa de recambio óseo, tuvieron el doble de riesgo de fractura vertebral durante un seguimiento de 15 años en comparación con mujeres clasificadas como perdedoras “normales” o lentas.

Garnero y colaboradores demostraron en un estudio prospectivo que en aquellas mujeres que tuvieron fractura de cadera durante un seguimiento de 2 años, las mediciones basales de desoxipiridinolina urinaria fueron más altas que en aquellos controles que no tuvieron fractura. El incremento de desoxipiridinolina por encima del rango normal de mujeres premenopáusicas se asoció con el doble de riesgo de fractura de cadera, estos reportes justifican nuestro planteamiento de realizar un estudio densitométrico anual en el grupo de perdedoras de masa ósea rápidas (determinado indirectamente mediante el dosaje de DPD y la densitometría lumbar inicial utilizando una ecuación de regresión) y un estudio densitométrico cada 2 años en el grupo de perdedoras lentas.

Cummings ha mostrado que en aquellas mujeres con niveles basales altos de marcadores óseos la tasa de pérdida de hueso de la cadera medida prospectivamente por un lapso mayor de 1 año fue significativamente mayor que en aquellas con niveles más bajos, en nuestro estudio, la tasa de pérdida ósea en cadera y columna lumbar fue significativamente mayor en aquellas mujeres con niveles basales altos de marcadores óseos que en aquellas con niveles más bajos, corroborando el trabajo de Cummings y demostrando que podemos inferir que aquellas con niveles de DPD por encima de la normalidad, presentarán una tasa de pérdida ósea rápida al año, de una magnitud determinada por la ecuación de regresión mostrada (Cuadro Nro 1), con una confiabilidad del 95%.

Los niveles de marcadores de resorción ósea encima del rango premenopáusico están asociados con un riesgo incrementado de fractura vertebral y de cadera independientemente de la masa ósea.

Garnero y colaboradores han encontrado que niveles incrementados de algunos marcadores de resorción ósea tales como productos de degradación del telopéptido C tipo I y desoxipiridinolina medidos en orina se asocian con un riesgo incrementado de fractura, independientemente del nivel de densitometría de cadera. Esto puede explicarse teniendo en cuenta que la resorción incrementada por el límite superior de la normalidad puede inducir un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, un componente mayor de la resistencia ósea que no es determinado por la densitometría.

En el grupo de mujeres postmenopáusicas de 50 a 70 años se halló inicialmente un 25% de mujeres con osteoporosis el cual se incrementó a 29% al año, estos porcentajes están dentro de lo previsto ya que se calcula que 25 a 30% de las mujeres en este rango de edad sufren esta dolencia (Cuadro N° 10).

En aquellas mayores de 70 años, inicialmente se halló 51% de casos de osteoporosis y 54% después de 1 año de seguimiento, diferentes estudios indican al igual que nuestro hallazgo que el 50% de las mujeres mayores de 70 años sufren de osteoporosis (Cuadro N° 10).

Al comprobar que en el grupo de mujeres postmenopáusicas tempranas niveles de DPD en orina incrementados se correlacionan con una tasa de pérdida ósea rápida debería realizarse un estudio densitométrico de control al año en aquellas que presenten una alta probabilidad de pérdida de masa ósea rápida al año (variación densitométrica lumbar mayor del 3%) determinada por la ecuación de regresión que hemos presentado, puesto que aquellas clasificadas como perdedoras lentas presentan un riesgo menor de desarrollar osteoporosis y por ende de fractura pudiéndose realizar un control densitométrico cada dos años.

CAPITULO VII: CONCLUSIONES

1. La desoxipiridinolina (DPD) urinaria es un predictor de la tasa de pérdida de masa ósea.
2. Las perdedoras de masa ósea rápidas comparadas con las perdedoras lentas muestran niveles de desoxipiridinolina urinaria estadísticamente más elevados.
3. El dosaje de DPD nos permite identificar un grupo de riesgo constituido por mujeres con mayor probabilidad de presentar una fractura por osteoporosis.
4. El análisis de regresión múltiple nos permite predecir el valor de una característica (variable dependiente) a partir del conocimiento de otras (variables independientes), en el presente trabajo, utilizando una ecuación de regresión podemos predecir que mujeres postmenopáusicas presentarán una pérdida de masa ósea rápida conociendo el valor de la densitometría ósea L1-L4 inicial y el valor de DPD en orina.
5. Se debe priorizar el estudio densitométrico en el grupo de perdedoras rápidas (determinado indirectamente mediante el dosaje de DPD urinario y la densitometría lumbar inicial) realizándolo a intervalos anuales, pudiéndose realizar cada 2 años en el grupo de perdedoras lentas.

CAPITULO VIII

Referencias Bibliográficas

1. Heaney Robert; “ Pathophysiology of Osteoporosis”, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1998; 27(2): 225-265
2. Delmas P. D.; “ The role of Markers of Bone Turnover in the Assessment of Fracture Risk in Postmenopausal Women”, Osteoporos Int Suppl 1998, I: S32-S36.
3. Keen R W, Nguyen T; “Can Biochemical Markers Predict Bone Loss at the Hip and Spine? A 4- Years Prospective Study of 141 Early Postmenopausal Women”, Osteoporosis Int 1996 ; 6: 399-406.
4. Garnero P; Delmas P.D.; “Markers of Bone Resorption Predict Hip Fracture in Elderly Women: the EPIDOS Prospective Study”, Journal of Bone and Mineral Research, 1996; 11(10): 1531-1538.
5. Ross P; Knowlton W.; “Rapid Bone Loss is Associated with Increased Levels of Biochemical Markers” , Journal of Bone and Mineral Research, 1998; 13(2): 297-302.
6. Rosser C.; Chesnut Ch; “the Predictive Value of Biochemical Markers of Bone Turnover for Bone Mineral Density in Early Postmenopausal Women Treated with Hormone Replacement or Calcium Supplementation”, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82 (6): 1904-1910.
7. Bikle D; “Biochemical Markers in the Assessment of Bone Disease”, the American Journal of Medicine 1997; 103: 427-436.
8. Eastell Richard;Blusohn A; “the Value of Biochemical Markers of Turnover in Osteoporosis”, the Journal of Rheumatology 1997; 24(6): 1215-1217.
9. Garnero P; Delmas P. D; “Biochemical Markers of Bone Turnover”, Endocrinol Metab Clin North Am, 27(2): 303-323, 1998.
10. Garnero P; Delmas P.D. ; “Bone Markers” , Bailliére Clinical Rheumatology; 11(3): 517-537, 1997 Aug.

11. Arnaud C., Osteoporosis: “ Using bone markers for diagnosis and monitoring” Geriatrics, 51: 24-30, 1996 Apr
12. Broy S. A; “Whole patient approach to managing Osteoporosis”, J Musculskel Med 1996; 13(2): 15-30.
13. Ott S M.; “Calcium and vitamin D in the pathogenesis and treatment of Osteoporosis” In Marcus R Osteoporosis 2^a Ed Boston Blackwell Scientiphic publ. 1994; 227-292.
14. Riggs B L; Melton L J; “Involutional Osteoporosis” N Eng J Med 1986; 314: 1676-1686.
15. Manolagas SC; Jilka RL; “Bone marrow cytokines and boned remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of Osteoporosis”,
16. Guzman R A ; “Osteoporosis: problema médico común”, Acta Med Colomb 1994; 381-383.
17. Ruddy: Kelley Texbook of Rheumatology. Osteoporosis 6th Ed 2001 W. B. Saunders Company Pag 1415-1417, 1635-1645.
18. Cooper C; Melton L J; “ Magnitude and impact of osteoporosis and fractures” In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds): Osteoporosis, San Diego , Academic Press 1996. Pag. 419-434.
19. Rheumatic Diseases Clinics of North America, Epidemiology of Osteoporosis, Vol 27, N° 1, Feb 2001 . Saunders Company.
20. Endocrinology and Metabolism Diseases Clinics of North America. Pathophysiology of Osteoporosis. Vol 27, N° 2, Jun 1998 Saunders Company.
21. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases “Osteoporosis: Progress and Promise” Aug 2000.
22. Deborah Marshall; Olof Johnell; Hans Wedel; “ Meta- analysis of how well measures of bone mineral density predict ocurrences or osteoporotic fractures”, British Medical Journal, May 1996, N° 312, Pág 1254-1259.
23. Alava Cruz, Lidia; “Densidad mineral ósea y peso corporal en mujeres postmenopáusicas en una población del litoral ecuatoriano”. Educ. Méd. Cont. (66): 10-3 Abr. 2000.

24. Murillo Uribe; “Relación del índice de masa corporal con la densidad mineral ósea en una población de mujeres mexicanas”, *Ginecol Obst Méx.* 66(7) Jul 1998.
25. Takahashi M; “Discrimination ability of pyridinoline crosslinks related markers for bone resorption in postmenopause and osteoporosis”, *Endocr Res*, 23(1-2): 105-17 1997 Feb-May.
26. Garnero P; Delmas PD;”Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis “, *Endocrinol Metab Clin North Am* 27(2): 303-23 1998 Jun.
27. Ravin P; Clemmesen B; “ Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women”, *Bone*, 24(3): 237-44 1999 Mar.
28. Del Campo MT; Aguado P; “ Effects of age, menopause and osteoporosis on free, peptide-bound and total pyridinium crosslink excretion”, *Osteoporos Int* 9(5): 449-54, 1999.
29. Yilmaz N; “ Diagnostic value of biochemical markers of bone turnover and postmenopausal osteoporosis”, *Clin Chem Lab Med*, 37(2): 137-43 1999 Feb.
30. Dresner-Pollak R; Biochemical markers of turnover reflect femoral bone loss in elderly women”, *Calcif Tissue Int*, 59: 328-33, 1996 Nov.
31. Adachi JD, “ The correlation of bone mineral density and biochemical markers to fracture risk”, *Calcif Tissue Int*, 59 Suppl 1:16-9, 1996.
32. Yu SL; Ho LM; “ Urinary desoxypyridinoline is a useful biochemical bone marker for the management of postmenopausal”, *Ann Acad Med Singapore*, 27: 527-9, 1998 Jul.
33. Acar B; Uslu T; “Relation between bone mineral content and clinical, hormonal and biochemical parameters in postmenopausal women”, *Arch Gynecol Obstet*, 261: 121-8, 1998.
34. Demers L M; “Clinical usefulness of markers of bone degradation and formation”, *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 227: 12-20, 1997.
35. Kanis JA; “Biochemical markers in osteoporosis”, *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 227: 6-11, 1997.

36. Rosen CJ; “Biochemical markers of bone turnover. A look at laboratory tests that reflect bone status”, *Postgrad Med*, 104:101-2, 107-10. 113-4, 1998 Oct.
37. Takahashi M; Kushida K; “Evaluation of bone turnover in postmenopause, vertebral fracture, and hip fracture using biochemical markers for bone formation and resorption”, *J Endocrinol Invest*, 20: 112-7, 1997 Mar.
38. Dominguez Cabrera C; “Biochemical markers of bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis”, *Osteoporos Int*, 8:147-51, 1998.