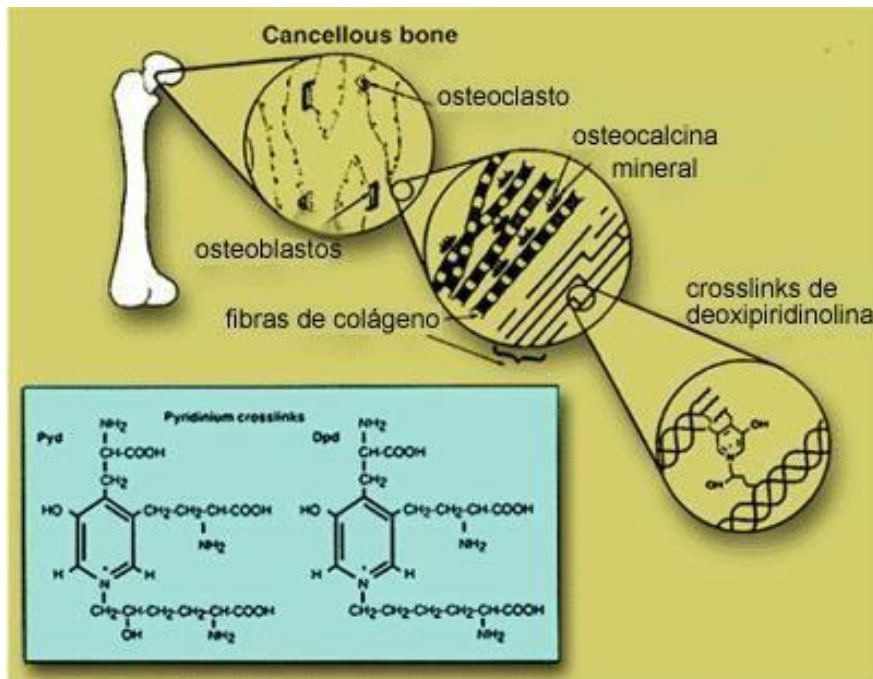




Institución: Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones

**Carrera de Postgrado: Especialidad de Bioquímica Clínica
área Endocrinología**

Proyecto de trabajo Final: Marcadores de Formación y Resorción ósea en pacientes con Osteoporosis



Autor: Bqca. Jara Daniela Silvana

Directora: Bqca. Esp. Nechesny Gabriela

Lugar: Posadas, Misiones, Argentina

Año: 2025

Índice

Abreviaturas.....	3
Introducción	6
Objetivos.....	8
Diagnóstico.....	9
Factores de riesgo.....	9
Densitometría ósea	10
Herramientas para predecir el riesgo de fracturas.....	14
Clasificación de la osteoporosis	18
Laboratorio	21
Marcadores de remodelamiento óseo.....	24
Otros marcadores menos utilizados	27
Marcadores de funcionalidad ósea.....	30
Monitoreo de la respuesta terapéutica	31
Tratamiento de la osteoporosis y prevención	35
Conclusión	45
Bibliografía.....	47

Abreviaturas

OP: osteoporosis

IMC: Índice de masa corporal

DMO: Densidad mineral ósea

DXA: Absorción dual de rayos X

OMS: Organización Mundial de la

Salud

25(OH) D: Vitamina D

CMO: Contenido mineral óseo

PFO: Pico de fortaleza ósea

PMO: Pico de Masa ósea

DE: Desviación estándar

QCT: Tomografía computarizada cuantitativa

QUS: Ultrasonido cuantitativa

FRAX: Herramienta de evaluación de fractura

FX: Fractura

VFA: Evaluación de fracturas vertebrales

HEADRM: Hospital Escuela de Agudos Doctor Ramón Madariaga

TBS: Puntuación de Hueso Trabecular

FSH: Hormona Folículo estimulante

AMH: Hormona anti Mulleriana

RFA: Recuento folículo antrales

TSH: Hormona estimulante de tiroides

E2: Estradiol

PTH: Parathormona

BMT: Marcadores de remodelado óseo

P1NP: Propéptido N terminal del colágeno tipo 1

P1CP: Propéptido C terminal del colágeno tipo 1

CTX: β crosslaps

FAO: Fosfatasa alcalina ósea

OC: Osteocalcina

TRAP: 5b/5a Fosfatasa ácida Tartrato resistente

ICTP: Telopéptido C terminal del colágeno tipo 1

NTX: Telopéptido N terminal del colágeno tipo 1

Pir: Piridinolina

Dpir: Deoxipiridinolina

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta

performance

OR: Riesgo relativo

OPG: Osteoprotegerina

RANK: Activador del receptor nuclear kappa-B

RANKL: Ligando del activador del receptor nuclear kappa-B

BSP: Sialoproteína ósea

RIA: Radioinmunoensayo

ALP: Alfafetoproteína

DKK1: Proteína relacionada a Dickkopf 1

DMP1: Proteína dentaria de la matriz tipo 1

MEPE: Fosfoglucoproteína de la matriz extracelular

Wnt: Acrónimo de unión de factor de crecimiento Wingless y Int-1

LRP5: Proteína relacionada a la LDL

FGF-23: Factor de crecimiento Fibroblástico

VB: Variabilidad Biológica

VRC: Valor de Referencia para el Cambio

CVA%: Coeficiente de variación analítico

CVI%: Coeficiente de variación intraindividuo

Z: Parámetro estadístico

GH: Hormona gonadotrofina

Uc: Incertidumbre combinada

SERM: Modulador de los

receptores estrogénicos

ZOL: Acido zoledronico

TRR: Terapia hormonal de

reemplazo

RLX: Raloxifeno

CT: Calcitonina

ALN: Alendronato

RIS: Risedronato

IBN: Ibandronato

Dmab: Denosumab

TPTD: Teriparatida

FDA: Administración de alimentos y medicamentos

SGLT2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en los riñones

Introducción

El tejido óseo sufre un constante recambio en el que participan dos actores principales: los osteoblastos y los osteoclastos. El osteoclasto es la célula encargada de la resorción ósea y el osteoblasto es el responsable de la fase compensadora, es decir, la formación ósea. En condiciones fisiológicas hay un equilibrio entre ambas fases, pero puede ocurrir un desacople, con predominio de la resorción y pérdida de masa ósea, proceso común en la osteoporosis (OP) (Chen X, 2018; Patel N, 2025).

Existen vías de regulación del remodelado óseo, la más común es la vía RANKL/RANK. RANKL (ligando activador del receptor nuclear kappa-B) es una proteína de los osteoblastos que se une al receptor RANK de los osteoclastos e inicia el proceso de resorción ósea. Para iniciar el proceso contrario, de formación ósea, se utiliza la vía Wnt. La vía Wnt es un nombre creado a partir del acrónimo Wingless e Int-1 que son una familia de factores de crecimiento. Como resultado de esta última vía, se produce β catenina, que termina con los osteoclastos y el proceso de resorción, lo que permite a los osteoblastos que se unan al hueso e inicien el proceso de formación (Patel N, 2025).

La OP es un trastorno esquelético generalizado, caracterizado por el deterioro de la microarquitectura de los huesos y una pérdida severa de masa ósea, causando aumento del riesgo de fracturas y éstas a su vez menor calidad de vida (Wu D, 2021).

Su carácter asintomático la convierte en una "enfermedad silenciosa", con gran prevalencia en mujeres que transitan el período postmenopáusico, momento de una deficiencia de estrógenos (Management, 2021). Los estrógenos son hormonas que regulan el metabolismo de los huesos y el musculo esquelético a través de los receptores de estrógenos, en la menopausia hay una reducción drástica de los estrógenos lo que provoca osteoporosis y sarcopenia (Lingyun Lu, 2023). Se la puede clasificar en OP primaria, relacionada a la deficiencia estrogénica en las mujeres o en los hombres mayores de 70 años y secundaria, como consecuencia de alguna enfermedad de base o tratamiento.

Una de las consecuencias más graves de la OP son las fracturas. La fractura osteoporótica es causada por una injuria y que se produce por la fuerza o tensión ejercida sobre el hueso pero que en condiciones normales no ocurriría.

La fortaleza ósea está constituida por dos elementos: la densidad y la calidad ósea. La densidad ósea está determinada por el pico de masa ósea que se alcanza a la edad de 20 a 35 años como se observa en la imagen N°1, pero la aposición ósea continúa hasta alcanzar el pico de fortaleza ósea (PFO) luego, se establece un balance entre pérdida y ganancia ósea (Seijo M, 2017). Y la calidad ósea está determinada por la microarquitectura, recambio, mineralización, etc (Cadime, 2022).

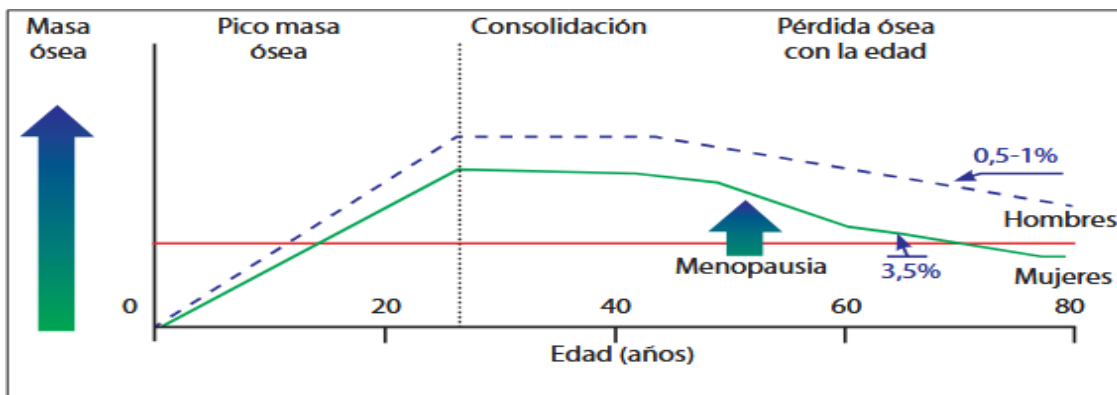


Imagen N°1. El pico de masa ósea, la consolidación y la pérdida (Seijo M, 2017).

La OP es un problema de salud pública a nivel mundial. Afecta a más de 200 millones de personas y se calcula que entre el 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas desarrollarán esta enfermedad. 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 sobre la Salud Pública que produce la OP desde el punto de vista médico, social y financiero (Schurman L, 2017). La OP es un problema de salud creciente, con expectativas de aumento de fracturas en un 50% para 2030 (Subarajan P, 2024).

En un estudio realizado en Argentina, donde se utilizó densitometría en 2 sitios anatómicos (columna y cadera), evidenció que una de cada cuatro mujeres mayores de 50 años de edad es normal; dos tienen osteopenia y una OP en por lo menos un área esquelética. Afectando esta patología en mayor proporción a las mujeres que a los hombres (Schurman L, 2007).

Objetivos

- Establecer los criterios diagnósticos de osteoporosis y describir las herramientas utilizadas para su confirmación.
- Describir la estratificación de riesgo de fractura utilizando factores de riesgo, herramientas de cálculo y estudios de laboratorio.
- Analizar los marcadores de remodelado óseo y definir cuáles son los más útiles en la práctica clínica.
- Describir los tipos de tratamiento para la osteoporosis y analizar los criterios para seleccionar la terapia más adecuada para cada paciente.

Diagnóstico

Para realizar un diagnóstico inicial adecuado, es necesario llevar a cabo una historia clínica completa y una exploración física detallada. La historia clínica o anamnesis, debe enfocarse en identificar factores de riesgo, enfermedades asociadas, comorbilidades y tratamientos concomitantes. La exploración física debe incluir la medición del peso, talla y el cálculo del IMC (índice de masa corporal), así como la evaluación de la movilidad, y la detección de posibles deformidades que puedan sugerir la presencia de posibles fracturas (Riancho JA, 2022).

El diagnóstico propiamente dicho de la OP se basa en dos aspectos fundamentales: la detección de riesgos de fractura mediante la escala FRAX (herramienta de evaluación de fractura) y la medición de la densidad mineral ósea (DMO) a través de la técnica DXA (absorción dual de rayos X). El mismo se complementa con la historia clínica y exploración física, así como con estudios de imagen como radiografías convencionales y análisis de laboratorio (Camacho PM, 2020).

Factores de Riesgo

El riesgo de fracturas óseas:

Los principales factores de riesgo son el sexo, la edad, la DMO, el antecedente personal de fractura por fragilidad, el antecedente de fractura de cadera en un familiar de primer grado y el peso corporal bajo (IMC <20 kg/m²). Paradójicamente, la obesidad puede ser factor de riesgo para algunas fracturas periféricas, como las de húmero y tercio distal de radio (Riancho JA, 2022). Imprescindible también considerar la litiasis por hipercalciuria, antecedentes de la infancia o ginecológicos que pudieron haber afectado el alcance del PFO, como también el periodo de lactancia, terapia hormonal de reemplazo en la menopausia y estado odontológico (Camacho PM, 2020).

Los factores asociados a un mayor riesgo de caídas (como la inestabilidad postural, la incapacidad para levantarse de una silla, el déficit visual y algunos problemas neurológicos) se asocian también, consecuentemente, a un mayor riesgo de fracturas. Haber sufrido 2 caídas en el año se considera riesgo de fractura. El haber sufrido una fractura incrementa el riesgo de sufrir otra fractura en el futuro (Camacho PM, 2020).

Existen factores de riesgo relacionados a padecer una determinada enfermedad o recibir un tratamiento para dicha enfermedad. Como también los hábitos tóxicos, alcohol y tabaco y hábitos alimentarios, si hay buen aporte de calcio y vitamina D (25 (OH) D).

En la siguiente tabla N°1 se enumeran los factores asociados a OP y los factores con menor consistencia.

<p>Factores claramente asociados a OP</p> <p>Hipogonadismo</p> <p>Menopausia precoz, amenorrea</p> <p>Anorexia nerviosa</p> <p>Malabsorción</p> <p>Artritis Reumatoidea</p> <p>Diabetes (tipo 1 y tipo 2)</p> <p>Inmovilización</p> <p>Enfermedad de Cushing</p> <p>Fármacos: glucocorticoides, inhibidores de aromatasa, agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas</p>
<p>Factores asociados con menor consistencia</p> <p>Hiperparatiroidismo, hipertiroidismo</p> <p>Déficit de calcio</p> <p>Déficit de 25 (OH) D</p> <p>Fármacos y tóxicos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la bomba de protones, anticonvulsivantes, antirretrovirales, alcohol y tabaco</p>

Tabla N°1. Enfermedades y tratamientos asociados a la OP (Riancho JA, 2022).

La Densitometría Ósea (DMO)

El diagnóstico de OP por DMO de acuerdo a la OMS (Organización Mundial de la Salud, criterios 1994), se basa en comparar los valores de DMO del paciente adulto con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y raza. El T-score, que es el número de desvíos estándar(DE) por arriba o por debajo de la media de DMO normal de la población adulta joven del mismo sexo, estudiada por absorciometría dual de rayos X (DXA). Se establece el diagnóstico de OP cuando el T-score es igual o mayor a -2,5 DE (Subarajan P, 2024).

En hombres de más de 50 años y mujeres postmenopáusicas se considera el T-score, aplicándose la clasificación de la OMS. En mujeres premenopáusicas y hombres de menos de 50 años de edad se toma en consideración el Z-score. Por último, en niños se evalúa el CMO (contenido mineral óseo) y la DMO tomando en consideración el Z-score para la evaluación en columna lumbar y cuerpo

entero (no se debe considerar la cadera salvo en las situaciones en que no se puedan medir las otras dos zonas) (Cadime, 2022).

El diagnóstico de OP se basa entonces en la DMO, su valor obtenido en T-score o Z-score dependiendo el caso según corresponda, la existencia de fracturas por fragilidad en húmero, pelvis y antebrazo; y la estratificación de riesgo de fractura a través de la escala FRAX (Camacho PM, 2020). A continuación, la siguiente tabla N° 2 se exponen los criterios de la OMS para determinar OP a través de una DMO.

Criterios diagnósticos de OP de la OMS
<ul style="list-style-type: none">● Normal: DMO T \geq-1● Osteopenia o densidad mineral ósea baja: DMO T $<$-1 y $>$-2,49● Osteoporosis: DMO T \leq-2,5● Osteoporosis grave: DMO T \leq-2,5 + fractura

Tabla N°2. Criterios diagnósticos OMS (Riancho JA, 2022).

En todo informe de DMO se debe informar: DMO propiamente dicha, T-score y el diagnóstico de interpretación al que se arribó. También debe constar el nombre del equipo utilizado, la marca, la población de referencia (caucásica) y el técnico que la realizó. Lo ideal es que también esté informado el mínimo cambio significativo del equipo y del técnico. Este último dato me permite saber si realmente hubo un aumento o disminución de la DMO o simplemente se debe a la variabilidad. La variabilidad aceptada como no significativa es igual o menor al 5%. Otro aspecto relevante a tener en cuenta es exigir la realización periódica de controles de calidad del densitómetro (Camacho PM, 2020).

Técnica de medición de la DMO

Por el momento, no hay un método que permita valorar la resistencia ósea clínicamente. La DMO se usa frecuentemente como una medición sustitutiva, ya que permite explicar aproximadamente el 70% de la resistencia ósea. Los equipos para medir DMO se clasifican según la técnica que utilizan o según la región anatómica del esqueleto que pueden evaluar (Schurman L, 2017).

La técnica más ampliamente usada en el mundo es DXA por su mayor precisión y una baja dosis de radiación. Esta técnica de densitometría puede ser monoenergética o como dice su nombre doble (dual) haz de luz que proviene de una fuente de rayos, e informa la cantidad de mineral óseo en gr/cm^2 (Camacho PM, 2020). La DMO es una medida del área (lado por lado) y no de volumen (cm^3), es decir, no mide profundidad. Es por esta razón, que una persona de talla alta tendrá mayor DMO que una persona de talla baja, por ende, no son comparables. Las mediciones obtenidas se recomiendan que sean siempre del mismo equipo y marca siempre que sea posible, en la tabla N°3 se observa los datos que debe constar en el informe de una DMO (Schurman L, 2017).

DMO	CMO	área	T-score	Z-score
gr/cm^2	gr	regiones	si corresponde	si corresponde

TABLA N°3. Datos que deben estar en el informe de DMO (Schurman L, 2017).

En Argentina, hay datos de referencia nacionales para las marcas más difundidas de equipos densitométricos (Lunar, Hologic y Norland), pero se usa con frecuencia la base de referencia de población estadounidense con la técnica DXA (Schurman L, 2007). El Hospital Escuela de Agudos Doctor Ramón Madariaga (HEADRM) de la ciudad de Posadas, provincia de Misiones cuenta con un equipo tipo DXA de la marca Lunar.

Otras técnicas densitométricas menos usadas son la QCT (tomografía computarizada cuantitativa) y la QUS (el ultrasonido cuantitativo) debido a su mayor costo en algunos países, los sitios donde se puede o no medir y los niveles de radiación sometidos a los pacientes no son populares en su utilidad.

Indicaciones de una DMO

Se recomienda una DMO en:

- Mujeres mayores de 65 años y mujeres menores de 65 con presencia de por lo menos un factor de riesgo.
- Adultos con una fractura por fragilidad, adultos con enfermedades o condiciones asociadas a baja masa ósea o pérdida ósea.
- Hombres mayores de 70 años.
- En todo paciente que necesite ser tratado; también es conveniente hacerlo en el paciente en tratamiento para monitorear resultados, con mediciones periódicas, de acuerdo con cada caso (Cadime, 2022).

Por lo general las DMO se piden anualmente para evaluar si hubo una mejora con la aplicación de alguna terapéutica. Se considera un cálculo de regla de tres simple, donde el valor basal de DMO como 100% y la DMO posterior X porcentaje y este resultado expresado en porcentaje me permite considerar si aumento o disminuyo su DMO.

En la práctica clínica, también se está considerando realizar una DMO a las pacientes en la perimenopausia, para tener un basal antes de la pérdida de la protección estrogénica y evaluar el tratamiento de la ventana de oportunidad en este periodo con terapia hormonal de reemplazo (THR) (Camacho PM, 2020).

Sitios donde se recomienda medir DMO por DXA:

Se debe medir en todos los pacientes en cadera y la columna anteroposterior. Solo Medir antebrazo en las siguientes circunstancias: imposibilidad de medir o interpretar la columna y/o cadera; hiperparatiroidismo; pacientes muy obesos que sobrepasen el límite de peso para la camilla del equipo (Camacho PM, 2020).

En columna: usar L1-L4 para la medición de la DMO. Si entre los T-score hay más de 1 DE se debe eliminar esa medición. Por ejemplo, si se descarta L1, informar L2-L4, y así nunca una sola vértebra.

En cadera: utilizar el cuello femoral o el fémur proximal total (el que sea menor).

Cadera uni y bilateral: numerosos estudios han demostrado diferencias pequeñas pero significativas en las densidades minerales óseas de ambos fémures proximales. En algunos casos las diferencias pueden llegar a $\frac{1}{2}$ y hasta 1 DE, lo que haría cambiar la categoría diagnóstica e influiría en la decisión terapéutica.

Con respecto al antebrazo usar el radio 33% del antebrazo no dominante para diagnóstico. Se utiliza el radio en el caso de pacientes obesos que el equipo no soporte el peso, aunque hay marcas que permiten hasta 170 kg u otro caso que no permita medir cadera o columna, como ser prótesis, artefactos o deformaciones (L Schurman, 2007; L Schurman, 2017; L Schurman, 2022).

Otros estudios complementarios al diagnóstico de imágenes

La radiografía convencional está indicada para el diagnóstico de fracturas ya establecidas en cualquier localización. Cuando se realiza la exploración física en el caso de observar deformidad, mala postura, escaso movimiento o dolor se suele pedir este tipo de estudios de imágenes (Riancho JA, 2022). En la práctica clínica, como las fracturas por fragilidad suelen ser asintomáticas, pedir siempre una radiografía dorsal de frente y perfil enfocada en D7, radiografía lumbar frente y perfil enfocada en L3, y panorámica de pelvis. También se puede pedir VFA (Evaluación de fracturas vertebrales) a través del densitómetro para fracturas vertebrales, otra función del mismo densitómetro (Camacho PM, 2020).

Herramientas para predecir riesgo de fractura:

Herramienta de evaluación de fractura (FRAX)

Existen diversas herramientas para evaluar el riesgo de fractura, se recomienda utilizar la escala FRAX, que fue desarrollada por la OMS para calcular la probabilidad de fractura a 10 años. Las fracturas que predicen el riesgo con esta herramienta son las mayores o principales: cadera, vertebral, muñeca y húmero proximal. Se clasifica a los pacientes según el riesgo en: bajo <10%, moderado 10-20% y alto >20%. Esta clasificación se basa en un cuestionario de preguntas que determina el porcentaje de riesgo (Cadime, 2022). El calculador considera los siguientes puntos: edad, peso, altura, estatura, fractura previa, padres con fractura de cadera, factor reumatoideo, fumador activo, glucocorticoides, OP secundaria, alcohol 3 dosis o más al día, DMO (Camacho PM, 2020). Esta herramienta no considera la dosis acumulada de glucocorticoides o si la fractura previa es reciente o de larga data, entre otros aspectos, entonces apareció FRAX PLUS que es una

versión mejorada, pero se debe pagar, por esta razón, se continúa usando FRAX en la práctica clínica.

Puntuación de Hueso Trabecular (TBS)

El TBS se ha incluido en el cálculo de riesgo absoluto de fractura denominado FRAX. Es un índice o parámetro de textura ósea que se obtiene a partir de la imagen de la DXA de la columna lumbar. La predicción del riesgo de fractura es independiente de la DMO, es decir, es mejor la combinación de DMO y TBS, que midiendo solo DMO. Este índice está disminuido en pacientes con fracturas por fragilidad y es útil en la valoración de riesgo de fractura en hombres y mujeres mayores de 50 años. Especialmente útil en diabéticos y pacientes con hiperparatiroidismo y con tratamiento con glucocorticoides. El TBS se expresa también en términos absolutos y como índice T-score. Un valor de TBS $<1,230$ (T <-3) es indicativo de una microestructura trabecular degradada y riesgo elevado de fracturas (Riancho JA, 2022).

Otras Herramientas

Otra herramienta de cálculo de riesgo de fracturas en línea utilizada en la práctica clínica es Osteoclik, que además de estratificar el riesgo de fractura te recomienda el tratamiento que mejor se ajusta al paciente.

Otro punto importante a tener en cuenta en la OP es el riesgo de caídas ya que se utiliza la escala JH Downton 1993 y la escala para determinar sarcopenia (SARC-F) que permite medir la fuerza del músculo que se observan en las tablas 4 y 5 a continuación.

Caídas previas	SI NO	1 0
Medicamentos	Ninguno Tranquilizantes/sedantes Diuréticos Hipotensores Antiparkinson Antidepresivos otros	0 1 1 1 1 1 1
Deficiencias sensoriales	Ninguna alteraciones visuales Alteraciones auditivas Extremidades	0 1 1 1
Estado mental	Buena orientación confusión	0 1
De ambulación	Normal Segura con ayuda Insegura con o sin ayuda Imposibles	0 1 1 1

TablaN°4 Escala de riesgo de caídas JH Downton(CamachoP,2020).

Si la puntuación de la escala es igual o menor a 2 no requiere cuidados del riesgo de caídas. Si la puntuación es mayor a 2 requiere cuidados para evitar caídas y sufrir daño físico.

Ítem	Preguntas	Puntuación
Fuerza	¿Qué grado de dificultad tiene para llevar o cargar 4,5 kilogramos?	ninguna=0 alguna=1 mucho o incapaz=2
Asistencia para caminar	¿Qué grado de dificultad tiene para cruzar caminando un cuarto?	ninguna=0 alguna=1 mucho, usando auxiliares, incapaz=2
Levantarse de una silla	¿Qué grado de dificultad tiene para levantarse de una silla o cama?	ninguna=0 alguna=1 mucho o incapaz=2
Subir escaleras	¿Qué grado de dificultad tiene para subir 10 escalones?	ninguna=0 alguna=1 mucho o incapaz=2
Caídas	¿Cuántas veces ha caído en el último año?	ninguna=0 de 1 a 3 caídas=1 de 4 o más caídas=2

Tabla N°5 Cuestionario SARC-F para determinación de Sarcopenia (Camacho P, 2020).

Si la puntuación total es mayor a 4 puntos se define como sarcopenia.

Clasificación de la OP

La OP primaria

La OP primaria es aquella OP debida a la pérdida ósea en hombres y en mujeres postmenopáusicas, con cifras de DMO de T-score $\leq -2,5$ DE y OP secundaria es la causada por algunas enfermedades o medicamentos (Riancho JA, 2022).

Osteoporosis primaria en la mujer

La menopausia es una condición que se alcanza cuando han pasado más de 12 meses desde la última regla. Con ella se expresa la completa o casi completa depleción folicular y la ausencia de la secreción de estrógenos del ovario. Este cese de la actividad ovárica no aparece bruscamente, sino que hay un progresivo envejecimiento ovárico. Se podría establecer tres grandes fases: reproductora, transición menopáusica y posmenopausia.

Centrándonos en las dos últimas y tomando como referencia la fecha de la última menstruación, se distinguen una transición menopáusica temprana y tardía, y una posmenopausia igualmente temprana y tardía. A su vez, la perimenopausia, o período alrededor de esa última regla, se define como el período desde el inicio de la transición menopáusica hasta los 12 meses posteriores a la última regla (L Nieto Pascual, 2020). Las etapas de la mujer se pueden observar en la siguiente imagen N° 2.

Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA		POSMEENOPAUSIA			
	Temprana	Pico		Tardía	Temprana	Tardía	Temprana			Tardía
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)	3-6 años		Vida restante
CRITERIO PRINCIPAL										
Ciclo menstrual	Variable o regular	Regular	Regular	Ligeros cambios en cantidad/periodicidad	Duración variable con diferencias ≥ 7 días en ciclos consecutivos	Baches amenorreicos ≥ 60 días				
CRITERIOS ADICIONALES										
Endocrinológicos										
FSH			Baja	Variable	Elevaciones variables	> 25 mUI/ml	Aumento variable	Elevada estable		
AMH			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja		
Inhibina B				Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja		
RFA *			Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Muy bajo	Muy bajo		
CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS										
Síntomas						Probables síntomas vasomotores	Muy probables síntomas vasomotores			Síntomas crecientes de atrofia urogenital

Imagen N°2 Transición de la etapa reproductiva a la postmenopausia (L Nieto Pascual, 2020).

Transición menopausia temprana

Se considera que se entra en la transición menopáusica temprana cuando empiezan a aparecer variaciones en la duración entre ciclos. Desde el punto de vista endocrinológico, aparece una elevación variable de la hormona folículo estimulante (FSH) en la fase folicular temprana, así como niveles bajos de hormona anti mülleriana (AMH) y del recuento de folículos antrales (RFA).

Transición menopausia tardía

En esta etapa aparecen baches amenorreicos ≥ 60 días, con ciclos muy variables en cuanto a duración, e importantes fluctuaciones hormonales. Los niveles de FSH pueden estar elevados hasta niveles menopáusicos (FSH > 25 UI/l) o dentro de los niveles reproductivos.

Postmenopausia temprana

Esta etapa se subdivide en tres períodos en base a los cambios de la FSH y el estradiol que se siguen produciendo hasta 2 años después de la última regla. La aparición de síntomas en esta época es muy frecuente especialmente en los vasomotores.

Postmenopausia tardía

En esta etapa los cambios endocrinológicos son más escasos y predomina el envejecimiento tisular, apareciendo con más intensidad secuelas más tardías de la menopausia, tales como la sintomatología genitourinaria.

Existen situaciones especiales a tener en cuenta: Insuficiencia ovárica prematura que ocurre antes de los 40 años a 45 años el cese de la actividad ovárica, pacientes histerectomizadas y pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

En los casos en los que no podemos diagnosticar la menopausia por amenorrea de más de 12 meses podemos utilizar el criterio analítico de FSH > 40 mUI/ml y estradiol < 30 pg/ml (L Nieto Pascual, 2020).

OP primaria en el hombre:

En hombres la osteoporosis debida al envejecimiento suele manifestarse más tarde ya que el descenso de las hormonas sexuales es más paulatino, por lo que se indica realizar DXA en hombres ≥ 70 años o en aquellos menores de 70 años con factores de riesgo de fractura (Cadime 2022; Riancho JA,2022).

OP Secundaria

Algunas situaciones clínicas (deprivación androgénica, diabetes, etc.) y la administración de ciertos medicamentos pueden inducir osteoporosis, siendo la inducida por glucocorticoides o corticosteroides orales la osteoporosis secundaria más frecuente. Se asocia a la presencia de fracturas y puede aparecer por la administración exógena de glucocorticoides a dosis >7,5 mg/día de prednisona o dosis ≥5 mg/día de prednisona más un factor de riesgo, durante tres meses o más tiempo o por el aumento endógeno de glucocorticoides como sucede en la enfermedad de Cushing (Riancho JA, 2022; Oscar Brunetto, 2024). En la Tabla N° 6 se pueden observar las causas de OP secundaria.

Causas endocrinas o metabólicas	Condición gastrointestinal o nutricional	Drogas	Trastorno del metabolismo del colágeno	Otras
Acromegalia Diabetes 1 y 2 d Deficiencia de hormona de crecimiento Hiper cortisolismo Hipertiroidismo Hipogonadismo Hipofosfatasa Embarazo Porfiria	Alcoholismo Anorexia nerviosa Deficiencia de calcio Enfermedad hepática crónica Síndrome de Malabsorción (celia ca, fibrosis quística, enfermedad de crohn, resección gástrica o bypass) Nutrición parenteral total Deficiencia de 25(OH)D	Antiepilépticos Inhibidores de la aromatasa Quimioterapia Inmunosupresores Acetato de medroxiprogesterona Glucocorticoides Heparina Litio Inhibidores de la bomba de protones Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Inhibidores de SGLT2 Tiazolidinedionas Hormona tiroidea(dosis supra fisiológica)	Síndrome de Ehlers-Danlos Homocistinuria por deficiencia de cistationina Síndrome de Marfan Osteogénesis imperfecta	SIDA/HIV Espondilitis anquilosante Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad de Gaucher Hemofilia Hipercalciuria Inmovilización Depresión mayor Mieloma y algunos cánceres Trasplantes de órganos Insuficiencia renal Acidosis tubular renal Mastocitosis sistémica Talasemia

Tabla N°6 Causas Secundarias de OP en adultos (Camacho P, 2020)

*SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Laboratorio

La evaluación de los pacientes con OP u DMO baja (osteopenia) mediante estudios de laboratorio tiene especial utilidad para identificar posibles causas secundarias de pérdida de masa ósea. También es útil para definir el manejo farmacológico, evaluando contraindicaciones a los antirresortivos o anabólicos. Si bien ningún parámetro bioquímico es diagnóstico de OP, son de gran utilidad para el enfoque clínico del paciente (OP de alto o bajo recambio óseo) y particularmente, para el monitoreo terapéutico. Estos parámetros se constituyen como un método auxiliar de diagnóstico no invasivo en pacientes con OP, los cuales pueden ser de gran utilidad para la predicción de pérdida de masa ósea, predicción de fracturas y evaluación del tratamiento. En la siguiente tabla N°4 se pueden observar los parámetros bioquímicos útiles para el paciente con OP (Sozen T, 2017).

El laboratorio general

Hemograma

Eritrosedimentación

Urea

Glucemia

Proteinograma electroforético

Hepatograma

Orina completa

Estradiol (E2)

FSH (Hormona Folículo Estimulante)

Laboratorio específico

Testosterona (total y biodisponible en hombres)

TSH (Hormona Estimulante de Tiroides)

Cortisol sérico y urinario

Celiaquía: Anticuerpos antitransglutaminasa (tTG IgA), antiendomisio (EMA) y anti gliadina (AGA)

Laboratorio del metabolismo mineral

Calcemia

Fosfatemia

Creatininemia

Magneemia

Calciuria

Natriuria

Creatininuria y clearance de creatinina

Magnesuria

PTH (Parathormona)

25 (OH) D

Laboratorio de remodelado óseo

Marcadores de formación: fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y P1NP (propéptido N terminal tipo 1).

Marcadores de resorción: desoxipiridinolina, y telopéptidos del colágeno: CTX (β crosslaps) y NTX (Telopéptido aminoterminal del colágeno I).

Tabla N°7 El laboratorio para el paciente con OP (Schurman L, 2015)

Los marcadores del metabolismo mineral son la 25 (OH) D y el calcio. La 25(OH)D posee requerimientos diarios que se adquieren a través de la dieta y por síntesis cutánea después de la exposición de luz ultravioleta solar. Es esencial para la producción y mantenimiento del esqueleto ya que actúa sobre los iones minerales. La 25(OH)D posee efectos directos sobre los receptores presentes en los osteoblastos. El calcio puede ser determinado en dos modalidades como la relación calcio/creatinina en orina matinal y calcio en orina de 24 horas. La primera modalidad es el método más económico de resorción ósea, pero carece de sensibilidad, depende del umbral renal de calcio, que a su vez es determinado en parte por la PTH y por la ingesta de calcio (Rizzoli R, 2024).

Como parte de la evaluación clínica y estudios de laboratorios se suele estudiar el perfil hormonal (E2 y FSH) de pacientes que concurren a realizarse chequeos de rutina. Los E2 son hormonas que regulan directa e indirectamente el metabolismo de huesos y músculos a través de los receptores de estrógeno. Las mujeres menopáusicas suelen sufrir una reducción drástica de los estrógenos y por consiguiente experimentar OP o en su menor medida osteopenia y atrofia muscular. La principal causa de osteoporosis primaria es la deficiencia de estrógenos durante la menopausia (Lu L, 2023; Jamka K, 2021). La FSH es comúnmente conocida por sus funciones en la reproducción ya que regula el desarrollo, maduración y secreción de estrógenos gonadales. Pero sus funciones no son únicamente en este ámbito, sino que se la ha implicado en la regulación del metabolismo de la grasa y huesos, así como en la cognición. Lo que lleva a la idea de posibles terapéuticas oportunas para mitigar problemas de salud relacionado con la edad, como la OP, la obesidad, el riesgo cardiovascular y la demencia (Korkmaz F, 2025).

El tratamiento de la OP puede involucrar medicamentos, junto con un cambio en el estilo de vida. En aquellos pacientes que presentan alto riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas, está recomendado el tratamiento con fármacos (alendronato, risedronato, raloxifeno, entre otros), junto con la evaluación de calcemia y 25(OH) D en niveles séricos adecuados. Se debe realizar un seguimiento del tratamiento con marcadores bioquímicos para valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento y pueden contribuir a identificar junto a otros factores de riesgo los pacientes con mayor riesgo de fractura. La medición en suero o en orina de moléculas derivadas del hueso, permite detectar trastornos en el recambio óseo.

Los marcadores óseos pueden ser: marcadores de funcionalidad celular y marcadores de remodelamiento celular. Estas moléculas denominadas marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo (BMT) proporcionan información sobre el recambio óseo, si la resorción se está produciendo a una tasa mayor que la formación. Los marcadores de remodelamiento óseo son productos de la

actividad de las células óseas, los osteoblastos generan los marcadores de formación que pueden medirse en suero y los osteoclastos los marcadores de resorción que pueden medirse en suero u orina. La OP implica un proceso de formación hipoactivo o un proceso de resorción hiperactivo comúnmente causado por el mal funcionamiento en las vías de comunicación entre las dos (RANKL/RANK y vía Wnt). En consecuencia, existen dos tipos de marcadores de recambio óseo: los marcadores de formación y los marcadores de resorción que nos dan una idea de cuál proceso está sobreexpresado o subexpresado (Patel N, 2025). Se ha recomendado el uso del P1NP (formación) y del CTX (resorción) en los estudios clínicos. Es importante controlar su variabilidad preanalítica obteniendo la muestra biológica entre las 8 y 10 de la mañana, tras una noche de ayunas (Riancho JA, 2022).

Marcadores de Remodelamiento Óseo

Los marcadores de formación ósea y resorción ósea según el tipo de muestras se nombran en la tabla N°8.

Muestras	Marcadores Formación	Marcadores Resorción
orina		<ul style="list-style-type: none"> • excreción urinaria de calico • Hidroxiprolina • Piridinolina (Pir) • Desoxipiridinolina (Dpir) • Telopéptidos carboxilo o amino terminal del colágeno I (ICTP, NTX) • αcrossLaps (CTX)
suero	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina ósea (FAO) • Osteocalcina (OC) • Propéptidos carboxilo terminal del procolágeno tipo I (P1CP) • Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (P1NP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) • Telopéptidos carboxilo o amino terminal del colágeno I (ICTP, NTX) • βcrossLaps (sCTX)

Tabla N°8: Marcadores de formación y resorción ósea (Romero CM, 2012).

Los Marcadores de Formación Ósea

Los marcadores de formación ósea se pueden clasificar en tres tipos diferentes: los subproductos del colágeno (P1NP y P1CP), enzimas osteoblásticas (FAO) y proteínas de la matriz (OC).

El colágeno es un componente esencial de la resistencia de la estructura esquelética. Durante la escisión post traduccional de la molécula de procolágeno tipo 1 se forman 2 subproductos que son

el propéptido N terminal tipo 1 (P1NP) y el propéptido C terminal del procolágeno tipo 1 (P1CP). Ambos son marcadores que se originan durante la formación de nuevo tejido óseo. Desde el punto de vista clínico, el P1NP es el marcador preferido de formación ósea, esto debido a que el marcador P1CP es influenciado por hormonas tiroideas y de crecimiento y es depurado por el receptor de manosa. Ambos marcadores se pueden medir en suero y por metodología RIA (Patel N, 2025). El P1NP tiene sensibilidad diagnóstica de 83%, especificidad de 64% y eficiencia diagnóstica de 73% (Barba, 2011; Brown JP, 2022).

Otro marcador es la fosfatasa alcalina total (FAT), es una enzima que unida a la membrana del osteoblasto presenta 5 isoformas de diferentes tejidos. Las isoformas más abundantes son la hepática y la ósea. La Fosfatasa Alcalina ósea (FAO) desempeña un papel vital en la regulación de la mineralización al degradar el pirofosfato, un inhibidor de la mineralización. La FAO es una de las primeras BTM utilizadas, sin embargo, sigue siendo útil ya que la isoforma ósea posee la ventaja de no presentar variación entre sexos y no estar influida por el ritmo circadiano, de forma que a pesar de su baja sensibilidad y especificidad en el estudio de enfermedad metabólica ósea resulta un marcador sencillo en ausencia de gestación y patología hepática (Romero CM, 2012). La FA se puede medir en suero mediante diferentes métodos: inmunoensayos, electroforesis y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Patel N, 2025; Barba, 2011; Lips P, 2001).

La osteocalcina (OC) es una pequeña proteína de matriz (péptido) sintetizada por los osteoblastos con una gran apetencia por el calcio. La OC consta de tres residuos de ácido glutámico, que se someten a la acción de la vitamina K para formar gamma-carboxiglutamato. Este cambio conformacional que permite que la osteocalcina se una a la hidroxiapatita y a los minerales del hueso y otra parte no se deposita sino que pasa a la sangre (50%) de esta manera la misma se puede medir. Es considerado un marcador sensible y específico de la actividad osteoblástica. Tiene una variación diurna importante los niveles son más altos en la noche y temprano en la mañana. Al ser un subproducto directo de los osteoblastos, sirve como un marcador más eficaz que la fosfatasa alcalina (FA) y también se ha demostrado que es un BTM especialmente útil en la osteoporosis primaria. Los ensayos disponibles para medir la osteocalcina incluyen radioinmunoensayos, ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) e inmunoensayos de quimioluminiscencia (Nowicki JK, 2024). Posee vida media corta y se elimina por vía urinaria, por lo que sus niveles están incrementados en insuficiencia renal (Romero CM, 2012).

En un estudio prospectivo se estudiaron a 104 sujetos con fractura de cadera frente a 255 controles de una cohorte de 7598 mujeres posmenopáusicas mayores de 75 años. Encontraron que el Osteocalcina subcarboxilado, medido mediante ELISA, predijo el riesgo de fractura con una razón

de probabilidad (OR) de 1,9(1,2-3,0), que persistió incluso después de ajustar por la densidad mineral ósea (DMO) y la movilidad del cuello femoral (OR ajustada: 1,8 [1,0-3,0]) (Shetty S, 2016).

Un estudio realizado en Finlandia también mostró que, además del osteocalcina total y carboxilado, una proporción menor de osteocalcina sérico carboxilado respecto al total también se asoció significativamente con el riesgo de fracturas (cociente de riesgos instantáneos: 5,32 [3,26–8,68](Shetty S, 2016) .

Marcadores de Resorción Ósea

Los marcadores de resorción ósea se podrían clasificar en productos de degradación del colágeno, proteínas no colágenas, enzimas osteoclásticas y marcadores de actividad osteocítica que se pueden observar en la tabla N°9.

Los marcadores de resorción ósea se clasifican de la siguiente manera:
<p>1. Productos de degradación del colágeno Telopéptidos del colágeno tipo 1 (C-terminal: CTX y metaloproteinasas de matriz CTX (MEPE), N-terminal: NTX) Hidroxiprolina Enlaces cruzados de piridinio (piridinolina (Pir), desoxipiridinolina (Dpir))</p>
<p>2. Proteínas no colágenas: Sialoproteína ósea(BSP)</p>
<p>3. Enzimas osteoclásticas: Fosfatasa ácida resistente al tartrato(TRAP) Catepsina K</p>
<p>4. Marcadores de la actividad osteocítica: Ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL) Osteoprotegerina (OPG) Proteína relacionada con Dickkopf 1(DMP1) Esclerotina</p>

Tabla N°9 Clasificación de los marcadores de resorción (Shetty S, 2016; Pantel N, 2025).

Los telopéptidos son productos de degradación del colágeno, fragmentos de 2 tipos carboxi (C) y amino terminal (N), son liberados en el proceso de resorción. Tanto los telopéptidos N y C terminal (conocidas como moléculas NTX osteomark y CTX crosslaps) son excretados en la orina. Tienen una variación circadiana por lo que es óptimo medirla en muestras matutinas en ayunas. Una

variante de CTX denominada β crosslap puede ser medido en el suero sanguíneo. Un marcador sensible de los cambios metabólicos del hueso. Su especificidad es de 80% y su sensibilidad de 70% (Patel N, 2025). El CTX medido en orina es actualmente el mejor marcador de resorción ósea, ya que es producto directo de la digestión ósea. Los métodos analíticos para medir CTX pueden ser RIA, ELISA y ensayo electroquimioluminiscencia, siendo RIA el más utilizado (Bhattoa Hp, 2025; Williams C, 2024).

Otros Marcadores menos utilizados:

Históricamente el calcio urinario fue la primera prueba utilizada para evaluar la resorción ósea. Pero influida por varios factores que la hacen poco específica y sensible, como ser la ingesta de calcio, la absorción intestinal y la excreción de calcio por los riñones. En el caso de la Hidroxiprolina urinaria está en desuso, ya que es considerada una prueba de bajo rendimiento (Romero CM, 2012).

La molécula de colágeno en la matriz ósea está unida por enlaces covalentes de piridinolina (Pir) y deoxipiridinolina (Dpir) formando fibrillas. La primera se encuentra también en cartílago, en cambio Dpir es específica de hueso (Romero CM, 2012). La Dpir es el enlace de unión de la forma madura del colágeno y se libera en el proceso de resorción ósea. También tienen variación circadiana. Son unos de los mejores marcadores de resorción ósea ya que son independientes de la dieta, no son metabolizados ni reutilizados y también se encuentran en pocos tejidos diferentes al hueso (Barba, 2011; Williams, C, 2024). Un estudio de casos y controles anidado realizado en Países Bajos, se analizó los enlaces cruzados de Pir y Dpir, tanto totales como libres en la orina, se midieron mediante HPLC y se corrigieron según la excreción de creatinina. La concentración de Dpir libre también se midió mediante ELISA, mostraron una asociación significativa con el riesgo de fractura de cadera, con un RR ajustado por edad (Shetty S, 2016).

La sialoproteína ósea (BSP) es una proteína no colágena, presente en la matriz celular, que es utilizada como marcador de resorción, contribuye a la adhesión de los minerales óseos a la matriz celular. La BSP se mide comúnmente en suero mediante RIA. No se utiliza habitualmente como marcador distintivo, ya que es uno de los marcadores más difíciles de analizar (Shetty S, 2016).

La isoforma 5b de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP5b) es una isoforma de la fosfatasa ácida resistente a la degradación del tartrato. Durante la resorción ósea, TRAP5b fragmenta el colágeno tipo 1 y se encuentra principalmente en el borde de los osteoclastos. Si bien CTX es actualmente el marcador de resorción más utilizado, TRAP5b es prometedor (Panchagnula R, 2023). Además, TRAP5b inactiva una proteína llamada osteopontina, por tanto, se asocian con una digestión prolongada del tejido óseo por los osteoclastos. La TRAP5b puede analizarse mediante técnicas enzimáticas e inmunoensayos. Sin embargo, los inmunoensayos son más eficaces, ya que

existen otras isoformas que provienen de células inmunitarias que contienen TRAP5a (Patel N, 2025).

En busca de marcadores de calidad ósea aparecen nuevos marcadores prometedores como ser: la periostina que es marcador de actividad metabólica del periostio, es una proteína que participa en la fibrogénesis. Promueve la formación de cross links determinando así la calidad del hueso y por tanto el riesgo de fractura. Otro marcador es que la pentostatina disminuye los cross links del colágeno, niveles aumentados de este marcador se asocian a fragilidad ósea y riesgo de fracturas. La homocisteína favorece la activación osteoclástica, disminuye los cross links y favorece el riesgo de fracturas. La esfingosina 1 P afecta a los osteoblastos, su efecto principal es aumento de secreción de RANKL, asociado a aumento de remodelado óseo y riesgo de fracturas. La hidrolisina es un residuo del colágeno, 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 (Barba, 2011; Pickering M, 2023; Kuebart T, 2025; Garcia-Alfaro P, 2022; El Maataoui A, 2022).

Un estudio observó a 435 mujeres posmenopáusicas sanas de entre 50 y 89 años. En 55 casos con fracturas notificadas frente a un grupo de control de 380, hubo un aumento del nivel de los marcadores de recambio óseo P1CP, P1NP y CTX. El aumento de los niveles de los marcadores de formación P1CP y P1NP es normal debido a la fractura. Durante una fractura, la formación ósea aumenta para facilitar la reparación del hueso dañado. Sin embargo, el aumento de los niveles de CTX no es normal. Esto significa que la fractura probablemente sea causada por OP y resultará en una menor reparación del hueso dañado. Como se muestra en la tabla N°10, el P1CP y P1NP séricos, que son marcadores de formación ósea, estaban presentes en concentraciones más altas. Además, CTX, un marcador de resorción ósea, también estaba presente en concentraciones más altas que las del grupo control. Las concentraciones más altas de marcadores de resorción ósea indican que las fracturas probablemente se debieron a una menor densidad ósea causada por el aumento de la resorción ósea y la señalización de OP. La presencia de estos marcadores de resorción en concentraciones más altas durante una fractura también es una preocupación por la reparación ósea inadecuada, que sólo debilitará aún más la resistencia ósea y muestra cuán dañina puede ser la OP (Patel N, 2025).

marcadores	mujeres con fracturas	control
P1CP	100 ± 30 ng/ml	96 ± 33 ng/ml
P1NP	56 ± 23 ng/ml	53 ± 21 ng/ml
CTX	4 ± 1,9 nmol/L	3,6 ± 1,6 mmol/L

Tabla N° 10 Marcadores en el grupo control y grupo con fracturas se observan los resultados obtenidos.

En otro estudio de casos y controles anidado de la cohorte de EPIDOS de mujeres posmenopáusicas, que incluyó 115 casos con fractura y 293 controles, las muestras de suero CTX recolectadas por la tarde tuvieron una predicción significativa de fractura, con un riesgo relativo de 1,86 (1,01-3,76), a diferencia del suero CTX de todo el grupo, que no fue predictivo (Shetty S, 2016).

Un estudio IMPACT, se realizó en 2302 mujeres posmenopáusicas en las que se evaluaron los niveles de CTX y NTX al inicio, a las 10 y 22 semanas de tratamiento con 5 mg/día de risedronato, un bifosfonato. Se observó una disminución de más del 30 % en los marcadores de resorción y el número de pacientes con fractura se redujo en un 1,6 % en comparación con aquellos que no mostraron una disminución significativa después de 22 semanas (Patel N, 2025).

Estudiaron los cambios en cinco BTM en un subgrupo de mujeres que recibieron terapia diaria con teriparatida para la OP postmenopáusica y participaron en el Ensayo de Prevención de fracturas. Se encontró una correlación significativa entre la respuesta de DMO de la columna lumbar y los BTM, con coeficientes de correlación de 0,41 para P1NP, 0,40 para NTX, 0,36 para P1CP y 0,28 para ALP de hueso y 0,23 para DPD. Entre estos, el aumento de P1CP al mes y de P1NP a los 3 meses se correlacionó mejor con aumentos de la DMO de LS a los 18 meses (0,65 y 0,6, respectivamente, $p < 0.05$). También se han descritos cambios en los BTM con otros tratamientos anti osteoporóticos, como el raloxifeno y el estroncio. (Shetty S, 2016).

Marcadores de Funcionalidad Ósea

Marcadores de osteogénesis

El RANKL es marcador osteocítico que refleja el microambiente óseo, son producidos por la activación de linfocitos T y B, se unen a los RANK expresados en los osteoclastos estimulando su diferenciación y actividad. La osteoprotegerina(OPG) es otro biomarcador novedoso que se une al RANK como señuelo evitando la unión con el RANKL, previniendo así la resorción ósea (Shetty S, 2016; Tobeiha M, 2020; Liang W, 2024; KIm JM, 2020; Elango J, 2021; Sobacchi C, 2025).

Marcadores osteolíticos

Los marcadores osteolíticos son la Esclerostina, la proteína Dickkopf símil 1(DKK1), la proteína dentaria de la matriz 1(DMP1) y fosfogluco proteína de la matriz extracelular (MEPE). Son nuevos marcadores de actividad osteocitaria utilizados en investigación, son secretados por los osteocitos e inhiben la formación ósea al inhibir la señalización de la vía Wnt (vía canónica) al unirse a LRP5 (proteína relacionada con LDL) en los osteoblastos (Islek T, 2024; Fayed A, 2022; Kron T, 2022; Ozden FO, 2022). La esclerostina es sintetizada por el osteocito. Su alteración se relaciona con osteoporosis u osteoesclerosis, siendo su análisis útil en pacientes con osteoporosis severa.

Marcadores de funcionalidad osteoclastica

Catepsina K es una enzima osteoclástica, la cisteína proteasa que se encuentra en el borde ondulado de los osteoclastos activos y es un marcador específico de resorción ósea (Shetty S, 2016; Rocho FR, 2022; Qian D, 2022; Zou N, 2022; Mijanovic O, 2022).

Nuevos marcadores en estudio

Los MicroRNA (18-24 nucleótidos) circulantes en hueso regulan la diferenciación y función de osteoclastos y osteoblastos. Cambios en la expresión de algunos microRNA se asocian a OP y riesgo de Fx (Williams C, 2024, Carlucci A, 2009). En un estudio prospectivo, se incluyeron mujeres antes de la ooforectomía y la histerectomía, y después de la cirugía. Se determinaron los miARN séricos mediante secuenciación. Se cuantifican los niveles estrogénicos y los biomarcadores del metabolismo óseo. Se evaluó la densidad mineral ósea en la columna lumbar (Baloun J, 2022). El análisis reveló 17 miRNAs asociados con los niveles de estrógeno. De los miRNAs que se sobreexpresaron con la deficiencia de estrógeno y se infraexpresaron tras la terapia con estrógenos, el miR-422a se correlacionó con CTX y el PINP en suero; y el miR-1278 se

correlacionó con CTX, P1NP, OC, esclerostina y Dickkopf-1 (Dkk1) en suero. En contraste, encontraron una asociación inversa del miR-24-1-5p con el estado estrogénico y una compensación negativa con los niveles séricos de CTX, P1NP, OPG y esclerostina.

El Factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) es producido por el osteocito. Evita la reabsorción de fosfato y bloquea la producción de PTH. También reduce los niveles de calcidiol y calcitriol al inhibir la enzima renal 1 alfa hidroxilasa (Heijboer AC, 2023).

Monitoreo de la Respuesta Terapéutica

El monitoreo de la enfermedad y la respuesta a la terapia son considerados los principales usos clínicos de los marcadores óseos. Aunque también permiten determinar la pérdida de hueso, considerando el aumento del remodelamiento óseo y otro de sus usos es determinar el riesgo de fracturas. Cabe aclarar que no tienen utilidad diagnóstica en OP (Barba, 2011).

Estos marcadores alcanzan un nadir a los 3 a 6 meses de iniciación de la terapia. Los fármacos antirresortivos ejercen su efecto beneficioso disminuyendo el recambio óseo, por lo tanto, su eficacia se debe manifestar como un descenso de los marcadores. Esta disminución puede detectarse antes que el aumento de masa ósea, lo cual proporciona una idea de la efectividad de los fármacos antirresortivos más temprano que la DMO (Shetty S, 2016).

El algoritmo de seguimiento para el uso de marcadores ante el tratamiento antirresortivo es la medición del o los marcadores a nivel basal que permite la decisión de tratar al paciente, en general a través de los niveles de CTX o P1NP. Luego en el primer mes, se determina la adherencia y a los 6 meses se determina la respuesta al tratamiento instaurado. A los 5 años se evalúa el riesgo de fractura por DXA y se considera o no la pausa del tratamiento. En el caso del tratamiento anabólico, el algoritmo de uso de marcadores es su medición a nivel basal que implica la decisión de tratar con los niveles de P1NP. Luego al primer mes la respuesta al tratamiento con P1NP como así también a los tres meses y al sexto mes de tratamiento. A los dos años se cambia a antirresortivos y se evalúa CTX o P1NP para el tratamiento nuevo (Szulc P, 2018).

El control de la eficacia terapéutica se puede observar cuando hay un descenso significativo en los marcadores de formación y resorción. Un cambio significativo sería una reducción entre 40-70% en los marcadores de resorción (CTX en suero y orina, NTX y Dpir en orina), cuando se usa un antirresortivo potente (bifosfonato) y descensos más modestos (30 -40%) con anticatabólicos menos enérgicos (raloxifeno). Por consiguiente, las modificaciones dependen del agente terapéutico empleado y del marcador analizado (Romero CM, 2012).

La óptima respuesta al tratamiento se determina para P1NP con una disminución de 10 ug/L hasta 35 ug/L que es la media geométrica para mujeres jóvenes. En el caso de CTX disminución de 100

ng/L hasta 280 ug/L (Eastell R, 2018). Otros autores sostienen que el efecto esperado durante la terapia antirresortiva es una disminución del P1NP de al menos 10 ng/mL y alcanzar el nivel objetivo de menos de 35 ng/mL. El efecto esperado durante la terapia estimulante de la formación ósea es un aumento del P1NP de al menos 10 ng/mL y alcanzar el nivel objetivo de más de 69 ng/mL (Szulc P, 2018).

Existen factores como la edad, el sexo, la etnia, la dieta y otros factores biológicos que también deben tenerse en cuenta al medir marcadores de remodelado óseo (limitaciones). Por ejemplo, un estudio reveló que los marcadores óseos tenían una concentración menor en niños de raza negra que en niños de raza blanca (Patel N, 2025).

Una de las principales limitaciones en el uso de marcadores de recambio óseo son la variabilidad y su posibilidad de análisis según el tipo de muestras (Shetty S, 2016, Montecinos B, 2009).

La variabilidad preanalítica, biológica y analítica

La apropiada interpretación de los marcadores bioquímicos debe considerar todas las fuentes de variabilidad de los mismos: variables preanalíticas, biológicas y analíticas. Los cambios en resultados sucesivos se conocen como Valor de Referencia de Cambio (VRC), que resulta de un cálculo en el que intervienen la variabilidad biológica (VB) del analito y el error aleatorio del método utilizado en el laboratorio.

Variación preanalítica

Varios marcadores de recambio óseo, especialmente OC y TRAPb5, son sensibles a la termodegradación, los niveles pueden ser significativamente reducidos luego de unas pocas horas a temperatura ambiente. La hemólisis no afecta a TRAPb5 pero si las proteasas de los glóbulos rojos a la OC y las piridinolinas son sensibles a la radiación UV (Varo N,2024).

El CTX en su conservación se ha observado una disminución poco significativa guardado -20 °C varios meses. Sin embargo, disminuye rápidamente su concentración en suero a 4 °C y 37 °C. El mecanismo es desconocido pero esta disminución es minimizada por el uso de EDTA. Si las muestras no son analizadas inmediatamente, deben guardarse a -20 °C o menos (Elormendi C,2015).

Variabilidad biológica (preanalítica)

Las causas de VB pueden dividirse en preanalíticas no controlables (edad, sexo, etnia, reparación de fracturas, función renal y hepática, otras enfermedades asociadas, etc.) que, para minimizar su efecto, son necesarios valores de referencia adecuados, algo muy difícil en la práctica clínica; y variables preanalíticas controlables (dieta, ejercicio, ritmo circadiano, cambios estacionales, etc.). En adultos, la principal fuente de indeseable pero controlable de variabilidad biológica intraindividual es el ritmo circadiano; con valores más altos en las primeras horas de la mañana, que disminuye abruptamente para alcanzar el nadir al final de la tarde. La mayoría de los marcadores siguen el mismo patrón, con la excepción de la FAO, porque tiene mayor vida media. La variación interindividual es mayormente determinada por factores no controlables como la edad (aumentan), género (más altos en mujeres que en hombres) y menopausia (gran incremento luego de la última menstruación); mientras que la etnia y zona geográfica de la población no influye de manera importante. La variación día a día es de alrededor de un 10% para marcadores de formación y de un 20 % aproximadamente para los marcadores de resorción. En general, los marcadores de formación son menos variables que los de resorción y los urinarios más que los séricos. Las variables preanalíticas se enumeran en la siguiente tabla N°11 (Elormendi C, 2015; Filella X, 2023).

Factores modificables para la variabilidad

Variación circadiana
Variación estacional
Ayuno e ingesta de alimentos
Actividad física
Variación menstrual

Factores No modificables para la variabilidad

Edad

Sexo

Estado menopáusico

Embarazo

Deficiencia de vitamina D

Hiperparatiroidismo secundario

Enfermedad renal crónica y hepática (cirrosis y excreción urinaria de creatinina)

Enfermedades con alto recambio óseo: tirotoxicosis, hiperparatiroidismo primario, acromegalia, metástasis ósea, enfermedad de Paget

Enfermedades con bajo recambio óseo: hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipopituitarismo, deficiencia de GH

Disociación entre la formación y la resorción ósea: enfermedad de Cushing y mieloma múltiple

Fractura reciente

Enfermedades crónicas con movilidad limitada: ictus, paraplejía, hemiplejía, demencia, esquizofrenia, depresión

fármacos: corticoides, anticonceptivos orales, inhibidores de la aromatasas, antiepilépticos, heparina, tiazolidinedionas, antagonistas de la vitamina K.

Tabla N°11 Factores de Variabilidad (Shetty S, 2016; Varo N, 2024).

Variabilidad analítica

En las últimas décadas varios inmunoensayos tradicionales han sido automatizados, mejorando la performance técnica e incrementando su disponibilidad. Sin embargo, es necesario asegurar la precisión y exactitud, la estandarización de controles de calidad internos y externos para asegurar la calidad de los resultados obtenidos. La variación de los ensayos debe estar alrededor de un CV de 5%. La variación interlaboratorio es crucial y continúan siendo una problemática, por esta razón se recomienda que todas las mediciones del individuo se realicen en el mismo laboratorio (Elormendi C, 2015).

Valor de Referencia para el cambio (VRC)

Es el valor que se debe superar para decir que hubo un cambio significativo o altamente significativo entre dos resultados consecutivos de un mismo paciente. Indica cuánto debería modificarse un analito para poder ser interpretado como un cambio en el estado del paciente. El Vrc resulta de un cálculo en el que intervienen la VB del analito considerado y el error aleatorio del método utilizado en el laboratorio. Cuando no existen datos de VB de un analito se puede utilizar la incertidumbre combinada (Uc) del test para establecer este número. El VRC puede ser incorporado a los sistemas informáticos de laboratorio como una función llamada Delta check, que mediante una alarma de color o de sonido permite visualizar, en forma rápida, si un nuevo valor representa un cambio significativo respecto al valor informado previamente. Es decir, si la diferencia en dos resultados sucesivos de un mismo paciente, supera al Delta Check (Elormendi C, 2015). Para que los resultados seriados sean significativamente diferentes, la diferencia numérica entre dos resultados sucesivos debe ser mayor a la variación combinada de los dos resultados (VRC), que está dado por la siguiente fórmula:

$$\text{VRC} = \sqrt{2} \times Z \times \sqrt{\text{CVA}^2 + \text{CVI}^2}$$

VRC = valor de referencia de cambio. Se utiliza el 2 cuando se tienen dos muestras.

CVA% = Coeficiente de Variación analítico. Se obtiene a partir de los datos del control de calidad interno que procesa el laboratorio diariamente

CVI% = Coeficiente de variación Intraindividuo (VB) Estos CVI% se obtienen de las tablas de Variabilidad Biológica disponibles en la literatura.

Z = es un parámetro estadístico para considerar un cambio significativo con 95 % de confianza ($p < 0.05$) se debe utilizar como valor z:1.96; para considerar un cambio significativo con 99 % de confianza ($p < 0.01$) se debe utilizar como valor z:2.56.

Aun cuando los valores estén dentro del rango normal, si la metodología analítica es la misma, cambios que superen al VCR% podrían deberse a un cambio en el estado clínico del paciente (muy útil en el monitoreo de la terapéutica). El VCR es menor para los marcadores séricos que para los marcadores urinarios (Varo N,2024).

Tratamiento de la osteoporosis y prevención de fracturas

No farmacológico

Dieta

Se debe mantener una dieta equilibrada con un aporte de proteínas de 1-1,5 g/Kg. También la exposición a la luz solar para la síntesis de vitamina D resulta importante, pero no suele ser suficiente por este motivo es más conviene la suplementación adicional (Riancho JA, 2022).

Eliminar hábitos tóxicos

Debe evitarse el consumo excesivo de alcohol y tabaco pues ambos están asociados a la disminución de la masa ósea y fracturas (Camacho PM, 2020).

Actividad física

El ejercicio físico que supone una sobrecarga sobre el esqueleto tiene efecto positivo en la prevención de caídas y reducción del riesgo de fracturas (Camacho PM, 2020).

Farmacológico

Calcio y 25(OH) D

Los pacientes con riesgo de osteoporosis y los tratados con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir un aporte adecuado de calcio y 25(OH) D, pero en general estos son en sí mismos insuficientes como tratamiento para la OP. Los niveles séricos de 25(OH) D deben situarse por encima de 20-25 ng/ml y preferiblemente por encima de 30 ng/ml. En el caso del calcio la ingesta diaria debe ser de 1000 a 1200 mg/día, se considera mejor alcanzar mediante la dieta estos valores, pero de no ser posible, suplementar (Eleni A, 2020; Yao P, 2019; Zhao JG, 2017).

Calcitonina

Aunque puede disminuir ligeramente el riesgo de fracturas vertebrales, la ausencia de efecto sobre fracturas periféricas y un aumento del riesgo de tumores con el tratamiento a largo plazo han llevado a descartar su uso como tratamiento de la OP (Overman RA, 2013; Knopp-Sihota JA, 2011).

Tiazidas

Aunque diversos estudios observacionales sugieren que el tratamiento con tiazidas se asocia a una mayor masa ósea y una reducción del riesgo de fractura, no disponemos de datos que permitan recomendar su uso en el tratamiento de la OP (Xiao X, 2018; Cheng L 2018).

Terapia Estrogénica

La terapia estrogénica es eficaz en la prevención de fracturas osteoporóticas, no la hace recomendable como tratamiento de la OP postmenopáusica ya que los efectos secundarios son el cáncer de mama y riesgos cardiovasculares, salvo que se trate de una menopausia precoz sin contraindicaciones o no se disponga de ninguna otra opción terapéutica (Barrionuevo P, 2019). Se recomienda THR en mujeres premenopáusicas con algún factor de riesgo para OP aprovechando la ventana de oportunidad.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

Varios estudios demuestran que estos fármacos aumentan la DMO en columna, con periodos de seguimiento de hasta 8 años. Un metaanálisis reciente mostró que el raloxifeno y el bazedoxifeno reducen el riesgo de fractura vertebral, pero no influyen en las no vertebrales. Su principal complicación es un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (Barrionuevo P, 2019).

Tibolona

Aunque reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres menores de 60 años, sus efectos secundarios (cáncer de mama y riesgos cardiovasculares) lo hacen no recomendable para el tratamiento de OP (Formoso G, 2016).

Fitoestrógenos e isoflavonas

Las isoflavonas pueden tener un efecto favorable sobre la DMO, pero la ausencia de datos sobre su eficacia en fracturas hace que no se recomienden para el tratamiento de la OP (Lambert MNT, 2017).

Tratamientos farmacológicos de Primera línea para la OP

Los tratamientos farmacológicos, según su mecanismo de acción pueden ser de tres tipos. Los antirresortivos o anticatabólicos reducen la resorción ósea, inhibiendo la acción de los osteoclastos. La terapia antirresortiva preserva la masa y la estructura ósea existente y aumenta el grado y la homogeneidad de la mineralización. Los Osteoformadores o anabólicos que estimulan la formación

ósea, favoreciendo la acción de los osteoblastos. Los Mixtos que como dice su nombre tienen una doble acción (Cadime, 2022). En la Tabla N°12 se observan los tratamientos farmacológicos según su mecanismo de acción.

Tabla 12. Tratamiento según mecanismo de acción (Riancho JA,2022).

TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO	TRATAMIENTO ANABOLICO	TRATAMIENTO MIXTO
<ul style="list-style-type: none"> • Bisfosfonatos (inhibición enzimática) Alendronato Risedronato Ibandronato Zoledronato • Denosumab (ac anti RANKL) • Balicatib/Odanacatib (inhibición Catepsina K) • Raloxifeno /Bazedoxifeno (SERM:modulador de los receptores Estrogénicos) 	Teriparatide/Abaloparatide (acción sobre PTHR1)	Romosozumab/Blosozumab (antiesclerostina)

Los bifosfonatos alendronato (ALN), risedronato (RIS) y zoledronato (ZOL) tienen un papel definido en el tratamiento de la OP, por reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y las de cadera. El Ibandronato (IBN), a diferencia de los anteriores, sin efecto demostrado sobre las fracturas no vertebrales.

Los efectos adversos de los bifosfonatos son en el tracto digestivo superior, reacción de fase aguda o seudogripal, fibrilación auricular, insuficiencia renal, hipocalcemia, osteonecrosis de maxilares, fracturas atípicas de fémur, efectos adversos oculares y dolor osteoarticular y muscular difuso (Riancho JA,2022).

El denosumab (Dmab) y el ZOL representan actualmente los agentes antirresortivos más potentes para el tratamiento de OP. A pesar de sus efectos similares sobre la resorción ósea, estos agentes tienen mecanismos de acción distintos. El objetivo de este estudio fue comparar el efecto de Dmab y ZOL tras 2 años de administración sobre la DMO, la puntuación ósea trabecular (TBS), los marcadores de recambio óseo y la persistencia. Tras un seguimiento de dos años, se compararon 188 pacientes del grupo DEN y 183 del grupo ZOL. En conclusión, en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el DEN se asoció con un mayor aumento de la DMO en todos

los sitios esqueléticos medidos, un mayor aumento del TBS y una mayor inhibición de la remodelación ósea en comparación con el ZOL (Taewook K, 2022).

Un grupo de trabajo de la sociedad Europea de Tejido Calcificado realizó una revisión sistemática actualizada de la literatura existente sobre cambios en el recambio óseo, la DMO y el riesgo de fracturas después de la interrupción del Dmab y brindó asesoramiento sobre tratamiento basado en la opinión de expertos. La evidencia actual indica una eficacia parcial del tratamiento antirresortivo posterior, con resultados que parecen depender de la duración del tratamiento con Dmab. Las conclusiones que arribaron son que se recomienda una evaluación cuidadosa de las indicaciones para iniciar el tratamiento con Dmab, especialmente en pacientes jóvenes. El tratamiento a largo plazo con Dmab puede considerarse en pacientes con alto riesgo de fractura que ya reciben este medicamento, dada su eficacia y perfil de seguridad favorables. En caso de interrupción del tratamiento con Dmab, se debe iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo 6 meses después de la última inyección. La evaluación de los marcadores de recambio óseo puede ayudar a definir el régimen óptimo, a la espera de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados en curso. A los pacientes con fracturas vertebrales sufridas se les debe ofrecer tratamiento inmediato para reducir el recambio óseo elevado (Tsourdi E, 2020).

El romosozumab es un anticuerpo neutralizante de la esclerostina. La esclerostina inhibe la activación de la vía Wnt, esencial en la actividad osteoblástica. Diversos estudios experimentales y clínicos han demostrado que el romosozumab tiene un efecto dual, aumenta la formación, pero también disminuye la resorción ósea. Esto último se ha puesto en relación con una disminución de RANKL. En línea con su efecto dual, aumenta los marcadores de formación, como el PINP, y disminuye los de resorción, como el CTX (Eastell R, 2017; Tsourdi E, 2020).

Síntesis de efectos sobre DMO y reducción de tasa de fracturas: medicamentos aprobados en la Argentina. Se pueden observar en la siguiente imagen N°3.

DROGAS	THR	RLX	CT	ALN	RIS	IBN	ZOL	Sr	TPTD	Dmab
DMO columna	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
DMO femoral	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
MRO	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓↑	↑	↓↓
FX vertebrales	33	50	36	47	41	50	70	65	65	66
FX femorales	27	↔	↔	50	40-60	↔	41	36+	↔	40
FX no vertebrales	↔	47++	↔	48	27	60+++	25	16	53	20

TRH Terapia hormonal de reemplazo
 RXL. Raloxifeno
 CT Calcitonina
 ALN Alendronato
 RIS Risedronato
 IBN Ibandronato
 TDTP Teraparátida
 Dmab Denosumab

Disminución ↓
 Aumento ↑
 Sin variación significativa ↔
 (+) en mayores de 74 años y con T score en cuello femoral <-3,0, estudio TROPOS.
 (++) en casos graves con fracturas vertebrales permanentes, estudio MORE
 (+++) en pacientes con T score en cuello femoral <-3,0, estudio BONE.

Imagen N°3 Terapéutica de la OP y cómo afecta la DMO, fracturas y los marcadores (Schurman L, 2015, 2017, 2020).

Inicio y seguimiento del Tratamiento

La decisión de iniciar el tratamiento se da en estas 3 situaciones:

1. Las que presentan una fractura por fragilidad, especialmente de vértebras, cadera, húmero y pelvis (aunque el valor de DMO no sea indicativo de “OP”).
2. Las que presentan una DMO $< -2,5$ T en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.
3. Las mujeres con osteopenia (particularmente si la T es $< -2,0$) que presentan además factores fuertemente asociados con el riesgo de fractura (p. ej., hipogonadismo o menopausia precoz, tratamiento con glucocorticoides o antiestrógenos, etc).

La elección del fármaco inicial es según el nivel de riesgo de fracturas y se distinguen tres niveles: moderado, alto y muy alto como se observa en la imagen siguiente (Riancho JA, 2022).

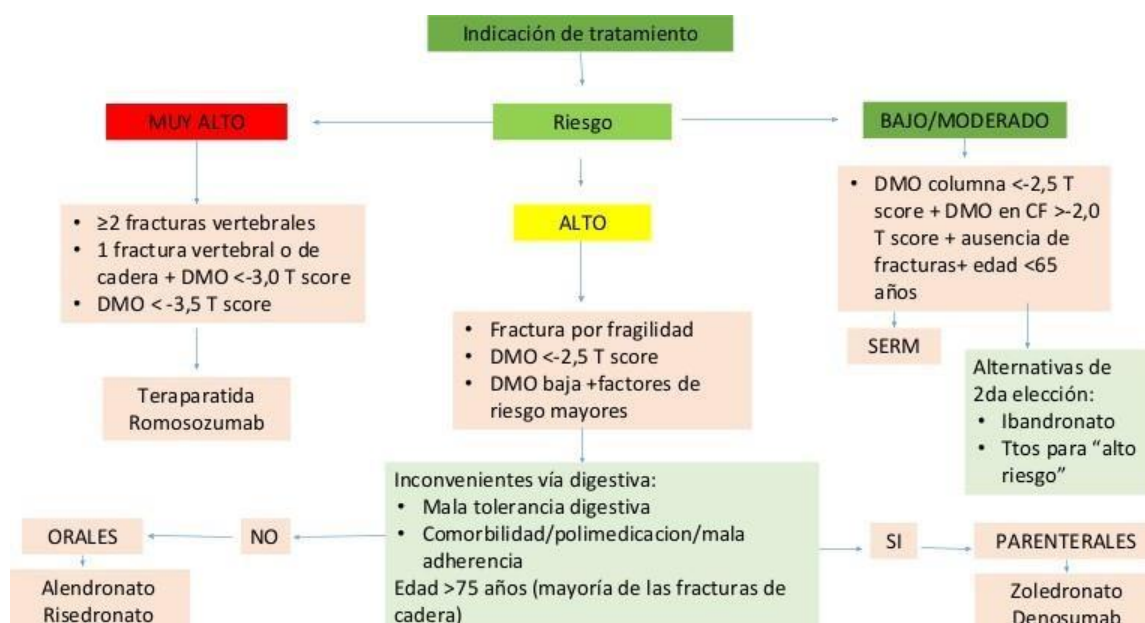


Imagen N°4 algoritmo de selección de tratamiento inicial en la OP postmenopáusica (Riancho JA, 2022).

Control de la Respuesta Terapéutica

El control de la adherencia a los tratamientos se puede hacer mediante marcadores de remodelado. Los cambios en dichos marcadores predicen la respuesta terapéutica.

El efecto beneficioso del tratamiento se confirma por la evolución de la DMO y la ausencia de nuevas fracturas.

Puede plantearse el cambio de tratamiento por posible respuesta inadecuada en las siguientes circunstancias:

- a) desarrollo de dos fracturas sucesivas.
- b) coincidencia de dos de los tres siguientes factores: desarrollo de una nueva fractura; disminución de la DMO superior al mínimo cambio significativo (que varía según el densitómetro y la región esquelética estudiada, pero suele ser del 4-5%); o descenso de los BTM inferior al mínimo cambio significativo (que suele estar en torno al 25%).

Si se cambia de tratamiento por falta de respuesta hay que elegir un fármaco considerado de mayor capacidad de reducción de fracturas, cambiar un fármaco antirresortivo por un osteoformador y cambiar un fármaco oral por otro inyectable son las recomendaciones dependiendo el caso (Diez Perez A, 2012; Kamimura M, 2017).

Duración del Tratamiento

Estaría justificado interrumpir el tratamiento cuando la relación riesgo/beneficio se hace desfavorable:

- a) no haber alcanzado los objetivos terapéuticos, que son ausencia de fracturas nuevas y aumento de la DMO.
- b) Pérdida de eficacia: el aumento de la DMO es más marcado en los primeros años de tratamiento. La reducción del riesgo de fracturas con tratamiento con ZOL es durante 6 años, o con alendronato o denosumab durante 10 años.
- c) aumento del riesgo de desarrollar efectos secundarios. (Nogués X, 2018; Thomas T, 2020; Ferrari S, 2019).



Imagen N°5 Algoritmo de tratamiento a largo plazo (Riancho JA, 2022).

Tratamiento Secuencial y Combinado

Es mandatorio administrar un bifosfonatos tras la suspensión del Dmab para limitar el efecto rebote. Y tras la suspensión del tratamiento con teriparatida(TPTD) varios estudios han demostrado que la administración secuencial de un antirresortivo previene la pérdida de DMO. Al igual que al terminar el tratamiento con romosozumab se recomienda la administración de antirresortivos potentes como bisfosfonatos o Dmab. En caso de utilizar un fármaco osteoformador, la secuencia preferida implica utilizar primero un fármaco anabólico y después un antirresortivo, el tratamiento previo con BP no contraindica la administración de teriparatida o romosozumab si se considera adecuada para disminuir el riesgo de fractura. Se debe evitar el inicio de teriparatida en los meses siguientes a la suspensión de denosumab, dado el riesgo de pérdida acelerada de masa ósea.

En resumen en la terapia secuencial:

- bisfosfonatos tras denosumab
- agentes antirresortivos tras anabólicos
- fármacos anabólicos tras antirresortivos

(Tsourdi E, 2020; Solling AS, 2020; Guañabens N, 2019; Lewiecki EM,2018; Langdahl BL, 2017).

En la terapia combinada dada la ausencia de datos sobre la prevención de fracturas y los mayores costos y efectos secundarios sobre su asociación por el momento no se recomienda (Cosman F, 2016; Leder BZ 2014).

Para finalizar se puede observar en la siguiente Imagen N°6 como al definir el riesgo se puede establecer el tratamiento más adecuado y posteriormente lo que se recomienda. Para bajo riesgo terapia sustitutiva hormonal, alto riesgo bisfosfonatos y muy alto riesgo un anabólico. Como se trata de una enfermedad crónica se recomienda el tratamiento secuencial.

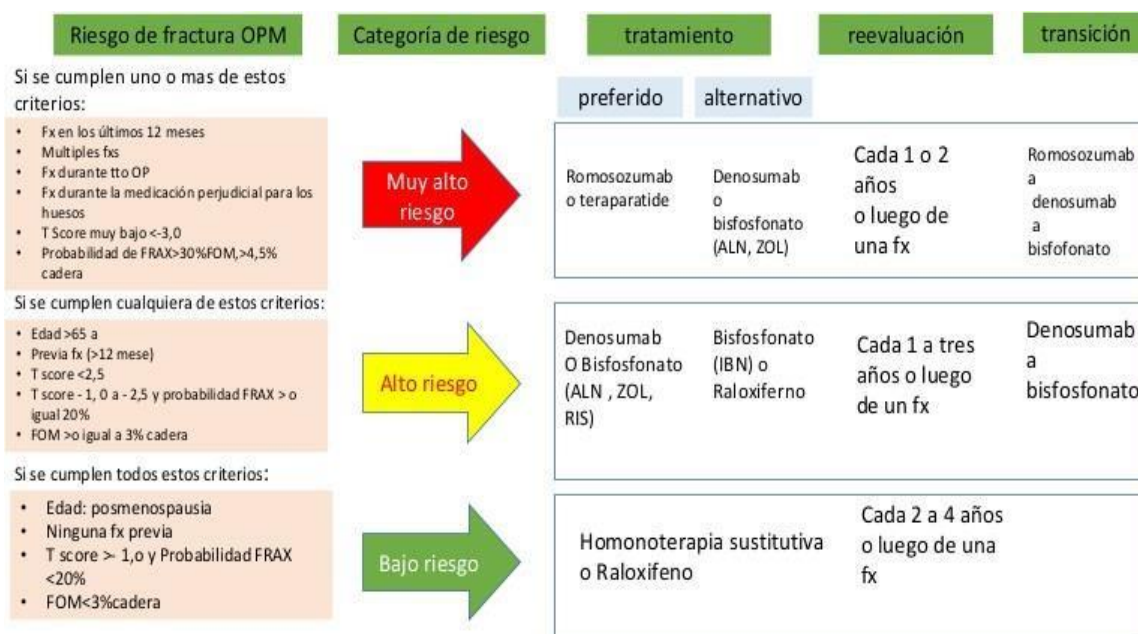


Imagen N°6. Terapéutica inicial según la categoría de Riesgo y su seguimiento (Camacho PM, 2020).

Conclusión

La OP es una enfermedad prevalente en todo el mundo, en constante crecimiento y que afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo. Es necesario abordar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la OP para evitar las consecuencias y complicaciones, principalmente las fracturas, que generan un alto costo para la salud y múltiples comorbilidades para el paciente.

El diagnóstico es a través de un DMO utilizando la metodología DXA donde es importante medir en 2 sitios anatómicos, en general columna y cuello femoral. Existen indicaciones y criterios para solicitar una DMO y se establece la clasificación de acuerdo a los criterios de la OMS en normal, DMO baja (osteopenia) y OP en función de T-score. Además se debe realizar una exploración física y cuestionario en busca de factores de riesgo asociados a OP. Es útil sumar para estratificación del paciente con OP datos clínicos de relevancia y laboratorios, además de la evaluación de riesgo de fracturas a 10 años con el algoritmo FRAX u otro calculador que nos brinde la información adecuada. También las fracturas por fragilidad en húmero, pelvis y antebrazo, como el cuestionario de riesgo de caídas y sarcopenia son importantes a la hora de decidir el tratamiento.

La prevención de la OP es a través de medidas generales, como ser la ingesta correcta de calcio en la dieta o suplementación en caso de ser necesario, otros nutrientes como proteínas y vitaminas, actividad física, exposición al sol y 25(OH) D, por último, la prevención de caídas. Además de abandonar hábitos perjudiciales como el alcohol y tabaco.

Los marcadores de formación y resorción ósea no se utilizan para el diagnóstico de OP, pero si son útiles para evaluar la respuesta terapéutica, evaluar el cumplimiento terapéutico o para indicar una posible OP secundaria. El P1NP y CTX son los marcadores de formación y resorción ósea, respectivamente, que se recomiendan para uso clínico debido a que son productos directos de la formación y resorción con alta sensibilidad y especificidad. Aunque en la práctica clínica se continúan solicitando marcadores de formación: FAO, OC y P1NP y como marcadores de resorción CTX y Dpir. Los marcadores de resorción pueden variar en 4-6 semanas, y los de formación ósea en 2-3 meses, dependiendo del tratamiento y el marcador analizado. Muchos biomarcadores están limitados por su incremento con la menopausia y la variabilidad biológica y analítica asociada según el marcador empleado. En general, la variabilidad es mayor en marcadores de resorción que de formación y también mayor en muestras de orina que en los medidos en el suero. Las limitaciones en el uso de marcadores de remodelado óseo son los muchos factores que contribuyen a la variabilidad de los mismos. Recomendaciones en la obtención de las muestras: evitar el ejercicio intenso, obtención de la muestra entre las 7 y 10 am con ayuno de 8 horas. Recoger la

segunda muestra de orina de la mañana. Evitar la hemólisis o la presencia de sangre en la orina. Considerar la variabilidad entre métodos de laboratorio y la estabilidad de las magnitudes.

Con relación al tratamiento y seguimiento del paciente con OP es imprescindible valorar y determinar la categoría de riesgo: bajo riesgo, alto y muy alto, para así luego considerar el tratamiento más adecuado para cada paciente ya sea antirresortivo, anabólico o mixto, como se trata de una enfermedad crónica lo que se estila es una terapia secuencial. Para bajo riesgo terapia sustitutiva hormonal, alto riesgo bisfosfonatos y muy alto riesgo un anabólico.

Bibliografía

(Riancho JA, 2022)

Riancho, JA;Peris, P; Gonzalez Marcias, JA y A Perez Castrillon, JL.Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). Rev Osteoporos Metab Miner [online]. 2022, vol.14, n.1, pp.13-33. Epub 22-Ago-2022. ISSN 2173-2345.
<https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2022000100003>.

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2022000100003

(CADIME, 2022)

Boletín Terapéutico Andaluz CADIME BTA. Osteoporosis: actualización Año 2022; 37(1)
<https://doi.org/10.11119/BTA2022-37-01>.

https://www.cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2022/CADIME_BTA_2022_37_01.pdf

(Camacho P, 2020)

Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). Guía de Práctica Clínica de la Asociación Americana Endocrinólogos clínicos/Colegio Americano de Endocrinología para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica -2020 UPDATE. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(Suppl 1), 1–46.
<https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>

(Eastell R, 2019)

Eastell, R., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., & Shoback, D. (2019). Manejo farmacológico de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas Guía práctica clínica de la sociedad de endocrinología. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104(5), 1595–1622. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221>

(Schurman L, 2015)

Leon Schurman, Ana M Galich, Claudio Gonzalez , Diana Gonzalez, Osvaldo D. Messina, Claudia Sedlinsky, Claudia R , Uña, Ariel Sanchez .Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y tratamiento de la Osteoporosis 2015.Medicina.Buenos Aires.2017; vol 77: 46-60, n°1.

https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802017000100010

(Schurman L, 2007)

Leon Schurman, Alicia Bagur, Haraldo Claus Hermberg, Osvaldo Daniel Messina, Armando Negri, Ariel Sanchez. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007 Consenso de la Sociedad Argentina de osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. vol 6. n°3. https://www.osteoporosis.org.ar/images/SAO-guia2007-osteoporosis_org_ar.pdf

(Schurman L, 2017)

León Schurman, Ana M. Galich, Claudio González, Diana González, Osvaldo D. Messina, Claudia Sedlinsky, Claudia R. Uña, Ariel Sánchez. Guías Argentinas para el diagnóstico, prevención y el tratamiento de la osteoporosis actualización 2017. Actualizaciones en Osteología, Vol. 13 - N° 2. https://aaomm.org.ar/wp-content/uploads/2020/09/schurman_2017_Actual-Osteol.pdf

(LeBoff M, 2022)

LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., & Siris, E. S. (2022). Guía Clínica para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 33(10), 2049–2102. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>

(Brunetto O, 2024)

Oscar Brunetto, Hamilton R. Cassinelli, Graciela Espadac, Gisela L. Viterbod, Silvia M. Meiorine, María F. Ahumada, Luciana Brenzonig, María C. Maher, Ignacio Chaveroi, Luis A. Ramírez Stiebenj, María L. Braucek. Lineamientos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en pediatría. Arch Argent Pediatr 2024; 122(2).e202202948

<https://www.sap.org.ar/storage/app/media/docs/publicaciones/archivosarg/2024/v122n2a01.pdf>

Osteoclik

herramienta para estratificación de riesgo. https://www.endoweb.net/index.php?option=com_appcontainer&view=app

sarcopenia.

https://campusvirtual.farmacoterapiasanidadmadrid.org/CURSOS/logic/Consejeria_sanidad/osteoporosis/educacion_salud/pdf/EscaladeRiesgodecaidas.pdf

MARCADORES**(Eastell R, 2018)**

Eastell, R., Pigott, T., Gossiel, F., Naylor, K. E., Walsh, J. S., & Peel, N. F. A. (2018). Diagnóstico de enfermedades endocrinas: marcadores de recambio óseo ¿son técnicamente útiles?. *Revista Europea de Endocrinología*, 178(1), R19–R31. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0585>

(Szulc P, 2018)

Szulc P. (2018). Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 32(5), 725–738. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.003>

(Szulc P, 2020)

Szulc P. (2020). Biochemical bone turnover markers in hormonal disorders in adults: a narrative review. *Journal of endocrinological investigation*, 43(10), 1409–1427. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01269-7>

(Patel N, 2025)

Nikhil Patel, BS, Latha Ganti, MD, MS. The Treatment and Monitoring of Osteoporosis using Bone Turnover Markers. *Orthopedic reviews*. vol17.2o25.

<https://orthopedicreviews.openmedicalpublishing.org/article/127772-the-treatment-and-monitoring-of-osteoporosis-using-bone-turnover-markers>

(Filella X, 2023)

Filella X, Núria Guañabens. Utilidad clínica de los biomarcadores óseos: un desafío a la variabilidad. *Advances in laboratory medicine*. 2023;5(1):15-23. doi:<https://doi.org/10.1515/almed-2023-0041>

(Romero C M, 2012)

Carmen M. Romero Barco, Sara Manrique Arijá, Manuel Rodríguez Pérez. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica, *Reumatología Clínica*, Volume 8, Issue 3, 2012, Pages 149-152, ISSN 1699-258X.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.010>. <https://reumatologiaclinica.org/es-marcadores-bioquimicos-osteoporosis-utilidad-practica-articulo-S1699258X11001811>

(Eastell R, 2017)

Eastell, R., & Szulc, P. (2017). Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 5(11), 908–923. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30184-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30184-5)

(Shetty S, 2016)

Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocr Metab* 2016;20:846-52. https://journals.lww.com/indjem/fulltext/2016/20060/Bone_turnover_markers_Emerging_tool_in_the.20.aspx

(Barba J, 2011)

José Roberto Barba Evia Marcadores de remodelado óseo y osteoporosis. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 58, Núm. 3, pp 113-137 • Julio - Septiembre, 2011. <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2011/pt113a.pdf>

(Seijo M, 2017)

Mariana Seijo, Beatriz Oliveri, Juan Mariano Deferrari, Cristina Casco, Susana Noemí Zeni. MARCADORES DE FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEA Y SU UTILIDAD PARA DETERMINAR EL FINAL DEL PERÍODO DE APOSICIÓN ÓSEA. 2017.13(1) revista osteología. https://www.osteologia.org.ar/files/pdf/rid53_4-seijo.pdf

(Elormendi C, 2015)

Elormendi C, Gómez Echeverría G, Gregorio N, Jimenez Sanchez S, Lafuente S, Martínez M, Recofsky L, Riobó R, Otero P, Ruibal G. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo teniendo en cuenta el valor de referencia para el cambio. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2015.vol 52. N4.

https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1851-30342015000400005&script=sci_abstract

(Montecinos B, 2009)

Belen Reynaga Montecinos, Susana Noemí Zeni. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Utilidad clínica. 2009 *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*.; 43 (2): 177-93.

https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/116290/CONICET_Digital_Nro.6dd81d2b-3fcd-4dc7-bc54-b4b1bdef6389_r.pdf?sequence=5&isAllowed=y

(Varo N, 2024)

Varo N. (2024). Marcadores de remodelado óseo, monitorizar el hueso cambiante. *Advances in laboratory medicine*, 5(1),4–6. <https://doi.org/10.1515/almed-2024-0005>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11019882/>

(Sulc P, 2017)

Szulc, P., Naylor, K., Hoyle, N. R., Eastell, R., Leary, E. T., & National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project (2017). Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(9), 2541–2556. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631236/>

(Sozen T, 2017)

Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European journal of rheumatology*. 2017;4(1):46-56. doi:[10.5152/eurjrheum.2016.048](https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048)

(Hlaing TT, 2014)

Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2014;51(2):189-202. doi:[10.1177/0004563213515190](https://doi.org/10.1177/0004563213515190)

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0004563213515190>

(Rizzoli R, 2024)

Rizzoli R, Chevalley T. Nutrition and Osteoporosis Prevention. *Curr Osteoporos Rep.* 2024;22(6):515-522. doi:[10.1007/s11914-024-00892-0](https://doi.org/10.1007/s11914-024-00892-0)

(Chen X, 2018)

Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connective tissue research.* 2018;59(2):99-107. doi:[10.1080/03008207.2017.1290085](https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085)

(Subarajan P, 2024)

Subarajan, P., Arceo-Mendoza, R. M., & Camacho, P. M. (2024). Postmenopausal Osteoporosis: A Review of Latest Guidelines. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 53(4), 497–512. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2024.08.008>.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39448132/>

(Bouvard B, 2021)

Bouvard, B., Annweiler, C., & Legrand, E. (2021). Osteoporosis in older adults. *Joint bone spine*, 88(3), 105135. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105135>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486108/>

(Managent, 2021)

Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. (2021). *Menopause (New York, N.Y.)*, 28(9), 973–997. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001831>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448749/>

(Yong, E, 2021)

Yong, E. L., & Logan, S. (2021). Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore medical journal*, 62(4), 159–166. <https://doi.org/10.11622/smedj.2021036>.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33948669/>

(Brown JP, 2021)

Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Jun;36(3):544-552. doi: 10.3803/EnM.2021.301. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34154042; PMCID: PMC8258325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8258325/>

(Wu D, 2021)

Wu, D., Cline-Smith, A., Shashkova, E., Perla, A., Katyal, A., & Aurora, R. (2021). T-Cell Mediated Inflammation in Postmenopausal Osteoporosis. *Frontiers in immunology*, 12, 687551. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.687551>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34276675/>

(Lu L, 2023)

Lu, L., & Tian, L. (2023). Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen. *The Journal of endocrinology*, 259(1), e230116. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0116>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37523234/>

(Jamka K, 2021)

Jamka K, Adamczuk P, Skowrońska A, Bojar I, Raszewski G. Assessment of the effect of estradiol on biochemical bone turnover markers among postmenopausal women. *Ann Agric Environ Med*. 2021 Jun 14;28(2):326-330. doi: 10.26444/aaem/135529. Epub 2021 Apr 13. PMID: 34184518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34184518/>

(Baloun J, 2022)

Baloun J, Pekacova A, Wenchich L, Hruskova H, Senolt L, Svec X, Pavelka K, Stepan JJ. Menopausal Transition: Prospective Study of Estrogen Status, Circulating MicroRNAs, and Biomarkers of Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 13;13:864299. doi: 10.3389/fendo.2022.864299. PMID: 35634507; PMCID: PMC9137039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35634507/>

(Korkmaz F, 2025)

Korkmaz, F., Gimenez-Roig, J., Sultana, F., Laurencin, V., Sen, F., Cullen, L., Sims, S., Pallapati, A., Rojekar, S., Burganova, G., Pevnev, G., Cheliadinova, U., Vasilyeva, D., Moldavski, O., Frolinger, T., Gumerova, A., Barak, O., Ryu, V., Lizneva, D., Ye, K., ... Zaidi, M. (2025). Targeting FSH for osteoporosis, obesity, and Alzheimer's disease. *Trends in molecular medicine*, S1471-4914(25)00112-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2025.05.001>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40480851/>

(L Nieto Pascual, 2020)

L. Nieto Pascual E.M. Iglesias Bravo M.J. Cuerva González. Manual básico de la menopausia. 2020. AEEM a Asociación Española para el Estudio de la Menopausia.

https://aeem.es/wp-content/uploads/2022/10/n1870_libro-jovenes-aeem-04-05-20-baja12.pdf

(Tobeiha M, 2020)

Tobeiha, M., Moghadasian, M. H., Amin, N., & Jafarnejad, S. (2020). RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *BioMed research international*, 2020, 6910312. <https://doi.org/10.1155/2020/6910312>

(Liang W, 2024)

Liang, W., Feng, R., Li, X., Duan, X., Feng, S., Chen, J., Li, Y., Chen, J., Liu, Z., Wang, X., Ruan, G., Tang, S., Ding, C., Huang, B., Zou, Z., & Chen, T. (2024). A RANKL-UCHL1-sCD13 negative feedback loop limits osteoclastogenesis in subchondral bone to prevent osteoarthritis progression. *Nature communications*, 15(1), 8792. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53119-2>

(Kim J, 2020)

Kim, J. M., Lin, C., Stavre, Z., Greenblatt, M. B., & Shim, J. H. (2020). Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*, 9(9), 2073. <https://doi.org/10.3390/cells9092073>

(Elango J, 2021)

Elango, J., Bao, B., & Wu, W. (2021). The hidden secrets of soluble RANKL in bone biology. *Cytokine*, 144, 155559. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155559>

(Sobacchi C, 2025)

Sobacchi, C., Menale, C., Crisafulli, L., & Ficara, F. (2025). Role of RANKL Signaling in Bone Homeostasis. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 40(1), 0. <https://doi.org/10.1152/physiol.00031.2024>

(Islek T, 2024)

Islek, T., Mirioglu, S., Gursu, M., Kazancioglu, R., Demirel, M., Selek, S., & Elcioglu, O. C. (2024). Short-term effects of dapagliflozin on biomarkers of bone and mineral metabolism in patients with diabetic kidney disease: A prospective observational study. *Nefrologia*, 44(6), 868–876. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.11.013>

(Fayed A, 2022)

Fayed, A., Abdulazim, D. O., Amin, M., Elhadidy, S., Samir, H. H., Salem, M. M., Abd ElAzim, I. M., El Hawary, K. E. S., Sharaf El Din, U. A., & Vascular Calcification Group (VCG) (2022). Serum sclerostin in acute kidney injury patients. *Nefrologia*, 42(1), 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.01.004>

(Kroon T, 2022)

Kroon, T., Bhadouria, N., Niziolek, P., Edwards, D., 3rd, Choi, R., Clinkenbeard, E. L., Robling, A., & Holguin, N. (2022). Suppression of Sost/Sclerostin and Dickkopf-1 Augment Intervertebral Disc Structure in Mice. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 37(6), 1156–1169. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4546>

(Ozden F, 2022)

Ozden, F. O., Demir, E., Lutfioglu, M., Acarel, E. E., Bilgici, B., & Atmaca, A. (2022). Effects of periodontal and bisphosphonate treatment on the gingival crevicular levels of sclerostin and dickkopf-1 in postmenopausal osteoporosis with and without periodontitis. *Journal of periodontal research*, 57(4), 849–858. <https://doi.org/10.1111/jre.13023>

(Rocho F, 2022)

Rocho, F. R., Bonatto, V., Lameiro, R. F., Lameira, J., Leitão, A., & Montanari, C. A. (2022). A patent review on cathepsin K inhibitors to treat osteoporosis (2011 - 2021). *Expert opinion on therapeutic patents*, 32(5), 561–573. <https://doi.org/10.1080/13543776.2022.2040480>

(Quian D, 2022)

Qian, D., He, L., Zhang, Q., Li, W., Tang, D., Wu, C., Yang, F., Li, K., & Zhang, H. (2022). Cathepsin K: A Versatile Potential Biomarker and Therapeutic Target for Various Cancers. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 29(8), 5963–5987. <https://doi.org/10.3390/curroncol29080471>

(Zou N, 2022)

Zou, N., Liu, R., & Li, C. (2022). Cathepsin K+ Non-Osteoclast Cells in the Skeletal System: Function, Models, Identity, and Therapeutic Implications. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 818462. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.818462>

(Calio A, 2021)

Caliò, A., Brunelli, M., Gobbo, S., Argani, P., Munari, E., Netto, G., & Martignoni, G. (2021). Cathepsin K: A Novel Diagnostic and Predictive Biomarker for Renal Tumors. *Cancers*, 13(10), 2441. <https://doi.org/10.3390/cancers13102441>

(Mijanovic O, 2022)

Mijanović, O., Jakovleva, A., Branković, A., Zdravkova, K., Pualic, M., Belozerskaya, T. A., Nikitkina, A. I., Parodi, A., & Zamyatnin, A. A., Jr (2022). Cathepsin K in Pathological Conditions and New Therapeutic and Diagnostic Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 23(22), 13762. <https://doi.org/10.3390/ijms232213762>

microARN

(Willians C, 2024)

Williams, C., Anastasopoulou, C., & Sapra, A. (2024). Biochemical Markers of Osteoporosis. In *Stat Pearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644732/>

(Brown JP, 2022)

Brown, J. P., Don-Wauchope, A., Douville, P., Albert, C., & Vasikaran, S. D. (2022). Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clinical biochemistry*, 109-110, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.09.002>

(Lips P, 2001)

Lips, P., Duong, T., Oleksik, A., Black, D., Cummings, S., Cox, D., & Nickelsen, T. (2001). A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(3), 1212–1221. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7327>

(Nowicki Jk, 2024)

Nowicki, J. K., & Jakubowska-Pietkiewicz, E. (2024). Osteocalcin: Beyond Bones. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 39(3), 399–406. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1895>

(Bhattoa HP, 2025)

Bhattoa, H. P., Vasikaran, S., Trifonidi, I., Kapoula, G., Lombardi, G., Jørgensen, N. R., Pikner, R., Miura, M., Chapurlat, R., Hiligsmann, M., Haarhaus, M., Evenepoel, P., Jørgensen, H. S., Herrmann, M., Kaufman, J. M., Clark, P., Tuzun, Ş., Al-Daghri, N., Silverman, S., Alokail, M. S., ... Cavalier, E. (2025). Update on the role of bone turnover markers in the diagnosis and management of osteoporosis: a consensus paper from The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), International Osteoporosis Foundation (IOF), and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 36(4), 579–608. <https://doi.org/10.1007/s00198-025-07422-3>

(Panchagnula R, 2023)

Panchagnula, R., & Amarnath, S. S. (2023). Osteoporosis: Investigations and Monitoring. *Indian journal of orthopaedics*, 57(Suppl 1), 70–81. <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01019-w>

(Pickering M, 2023)

Pickering, M. E., Oris, C., & Chapurlat, R. (2023). Periostin in Osteoporosis and Cardiovascular Disease. *Journal of the Endocrine Society*, 7(7), bvad081. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad081>

(Kuebart T, 2025)

Kuebart, T., Oezel, L., Gürsoy, B., Maus, U., Windolf, J., Bittersohl, B., & Grotheer, V. (2025). Periostin Splice Variant Expression in Human Osteoblasts from Osteoporotic Patients and Its Effects on Interleukin-6 and Osteoprotegerin. *International journal of molecular sciences*, 26(3), 932. <https://doi.org/10.3390/ijms26030932>

(Garcia Alfaro P, 2022)

Garcia-Alfaro, P., Rodriguez, I., & Pascual, M. A. (2022). Evaluation of the relationship between homocysteine levels and bone mineral density in postmenopausal women. *Climacteric the journal of the International Menopause Society*, 25(2), 179–185. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1921729>

(Maatooui A, 2022)

El Maataoui, A., Idouz, K., El Maghraoui, A., Nadifi, S., & Ouzzif, Z. (2022). Influence of homocysteine and its major genetic and nutritional determinants on bone mineral density. *La Tunisie medicale*, 100(7), 514–519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36571739/>

(Reyes F, 2025)

Fernando B. Reyes , Rogelio R. Enríquez , Julio M. Brown , José Andreí S. Sainz ,Rosa O. Méndez Estrada, Rosa Consuelo V. Valle , Armando C. Dosamantes y Héctor Manuel S. Sainz.Densidad mineral y marcadores de remodelación ósea en atletas jóvenes en respuesta al ejercicio de levantamiento de pesas: un estudio piloto,2021.vol 14.the open sports science journal.<https://opensportssciencesjournal.com/VOLUME/14/PAGE/124/>

(Heijboer A,2023)

Heijboer, A. C., & Cavalier, E. (2023). The Measurement and Interpretation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Concentrations. *Calcified tissue international*, 112(2), 258–270. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00987-9>

(Coronel Z, 2025)

ZENI CORONEL, EM; BRYK, G, BONANNO, MS, SEIJO, M y ZENI, SN. Remodelamiento óseo: cambios en los marcadores de formación y resorción ósea en función de la edad y asociados a la caída en los niveles de estrógenos en ratas hembras. 2025. InVet Vol. 27.

<http://invet.fvet.uba.ar/ojs/index.php/revista1/article/view/47/26>

(Carlucci A, 2023)

Adriana Mónica Carlucci. Biotecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Avances en biofármacos, bioterapias y biomarcadores. Bioquímica y Patología Clínica, vol. 87, núm. 2, pp. 55-66, 2023. <https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/182/529>

TRATAMIENTO**(Eleni A, 2020)**

Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. Clin Rheumatol. 2020;39:3571-9.

(Yao P, 2019)

Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Metaanalysis. Vol. 2, JAMA network open. 2019;2:e1917789.

(Zhao JG, 2017)

Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community dwelling older adults a systematic review and metaanalysis. JAMA. 2017;318:466-82.

(Overman RA, 2013)

Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon Calcitonin Use and Associated Cancer Risk. Ann Pharmacother. 2013;47(12):1675-84.

(Knopp Sihota JA, 2011)

Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook C V, Homik J, Cummings GG, Voaklander D. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2011;23(1):17-38.

(Xiao X, 2018)

Xiao X, Xu Y, Wu Q. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a metaanalysis of cohort studies. *Osteoporos Int.* 2018;29(7):1515-24.

(Cheng L, 2018)

Cheng L, Zhang K, Zhang Z. Effectiveness of thiazides on serum and urinary calcium levels and bone mineral density in patients with osteoporosis: a systematic review and metaanalysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12: 3929-35.

(Barrionuevo P,2019)

Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.*2019;104(5):1623-30.

(Formoso G, 2016)

Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short term and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;10:CD008536.

(Lambert MNT, 2017)

Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and metaanalysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen deficient bone resorption in periand postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2017;106: 801-11

(Tsourdi E, 2020)

Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; (1):264-81.

(Diez Perez A, 2012)

Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12): 2769-74.

(Kamimura M, 2017)

Kamimura M, Nakamura Y, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H, Taguchi A. Significant improvement of bone mineral density and bone turnover markers by denosumab therapy in bisphosphonate unresponsive patients. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):559-66

(Nogues X, 2018)

Nogués X, Nolla JM, Casado E, Jódar E, Muñoz-Torres M, Quesada-Gómez JM, et al. Spanish consensus on treat to target for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2018;29(2):489-99.

(Thomas T, 2020)

Thomas T, Casado E, Geusens P, Lems WF, Timoshanko J, Taylor D, et al. Is a treat-to-target strategy in osteoporosis applicable in clinical practice? Consensus among a panel of European experts. *Osteoporos Int.* 2020;31(12): 2303-11.

(Ferrari S, 2019)

Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, Brown JP, Cosman F, Czerwiński E, et al. Relationship Between Bone Mineral Density T- Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):1033-40.

(Solling AS, 2020)

Solling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: a Randomized Trial. *J Bone Miner Res.* 2020;35(10):1858-70.

(Guañabens N, 2019)

Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, Blanch-Rubió J, Gómez-Alonso C, Díaz-Guerra GM, et al. The next step after antiosteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine*. 2019; 64(3):441-55.

(Lewiecki EM, 2018)

Lewiecki EM, Dinavahi R V., Laza-retti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2018; 34(3):419-28.

(Langdahl BL, 2017)

Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10102):1585-94.

(Cosman F, 2016)

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-43

(Leder BZ, 2014)

Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, Burnett- Bowie S-AM, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1694-700.

(Eastell R, 2011)

Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Marcadores de recambio óseo y respuesta de la densidad mineral ósea con terapia con risedronato: Relación con el riesgo de fractura y la adherencia del paciente. *J Bone Miner Res* . 2011;26:1662-1669. doi: [10.1002/jbmr.342](https://doi.org/10.1002/jbmr.342)

(Tsourdi E, 2020)

Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 106(1):264-81

(Lu L 2023)

Lu, L., & Tian, L. (2023). Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen. *The Journal of endocrinology*, 259(1), e230116. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0116>

(Taewook K, 2022)

Taewook Kang, Si Young Park, Soon Hyuck Lee, Jong Hoon Park, and Seung Woo Suh. Comparison of Denosumab and Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Bone Mineral Density (BMD) and Trabecular Bone Score (TBS). *J Korean Med Sci.* 2022 Apr 4;37(13):e68 <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e68> eISSN 1598-6357·pISSN 1011-8934

