



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CAMBIOS TEMPRANOS DE OSTEOCALCINA Y TELOPÉPTIDO
CARBOXITERMINAL SÉRICO DE COLÁGENO 1 ASOCIADOS A
MEJORÍA EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS QUE RECIBEN ÁCIDO
ZOLEDRÓNICO

EARLY CHANGES IN SERUM OSTEOCALCIN AND
CARBOXYTERMINAL TELOPEPTIDE OF COLLAGEN 1 ASSOCIATED
WITH IMPROVED BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL
WOMEN WITH OSTEOPOROSIS RECEIVING ZOLEDRONIC ACID

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN REUMATOLOGÍA

AUTOR

GABRIELA ARIADNA ISABEL ARCE FERRUFINO

ASESOR

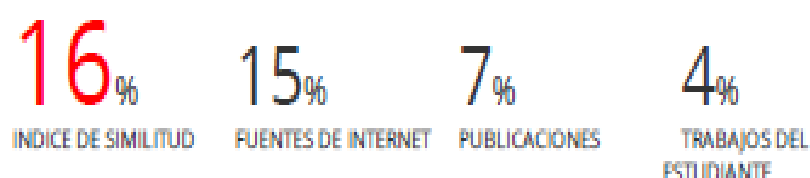
Dr. JOSE LUIS AGUILAR OLANO

LIMA – PERÚ

2023

CAMBIOS TEMPRANOS DE OSTEOCALCINA Y TELOPÉPTIDO CARBOXITERMINAL SÉRICO DE COLÁGENO 1 ASOCIADOS A MEJORA EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS QUE RECIBEN ÁCIDO ZOL

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	3%
2	www.researchgate.net Fuente de Internet	2%
3	repositorio.unap.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	patents.google.com Fuente de Internet	1%
5	repositorio.uap.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	docplayer.es Fuente de Internet	1%
7	www.scielo.org.pe Fuente de Internet	1%

8	Fuente de Internet	1 %
9	distancia.udh.edu.pe Fuente de Internet	1 %
10	Submitted to University of Surrey Roehampton Trabajo del estudiante	1 %
11	V.M. Tegoma-Ruiz, L. Cortaza-Ramírez. "Prevalencia del consumo de alcohol en adolescentes de una secundaria de Coatzacoalcos, Veracruz", Enfermería Universitaria, 2016 Publicación	1 %
12	zaguan.unizar.es Fuente de Internet	1 %
13	cimacnoticias.com.mx Fuente de Internet	<1 %
14	repositorio.ucsg.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
15	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	www.revespcardiol.org Fuente de Internet	<1 %
17	Chávez Galán Leslie. "Evaluacion de los mecanismos de citotoxicidad de linfocitos T	<1 %

CD8+ TCRaβ+/TCRaβ- de sangre de pacientes con tuberculosis pulmonar activa", TESIUNAM, 2012

Publicación

18	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
19	www.consejosdetufarmaceutico.com Fuente de Internet	<1 %
20	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

1. RESUMEN

Varios estudios postulan el aumento de los marcadores de recambio óseo (BTM, bone turnover markers) asociados a densidad mineral ósea (DMO) baja en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (OP); y que además, el cambio de la DMO con el tratamiento anti-resortivo es muy lento y necesita mínimo 1 año para definir su respuesta. Sin embargo, los BTM monitorean a corto plazo los cambios en la DMO. Este proyecto es un estudio observacional, prospectivo y longitudinal de una cohorte de mujeres. Su objetivo principal es determinar los cambios tempranos séricos de osteocalcina (s-OC) y telopéptido carboxiterminal de colágeno 1 (s-CTX1) asociados a la mejoría en la DMO en mujeres postmenopáusicas con OP que reciben ácido zoledrónico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH). Se tendrá en consideración la respuesta favorable al tratamiento (70%), en una muestra de 93 pacientes.

Se realizará seguimiento de 1 año donde se medirá y comparará los BTM (s-OC y s-CTX1) a los 0, 1 y 3 meses, así como la DMO a los 0 y 12 meses. Se buscarán cambios en estos BTM que se asocien con aumento de la DMO, obteniendo dos grupos: mujeres postmenopáusicas con OP con buena y mala respuesta al ácido zoledrónico. Los cambios tempranos de BTM podrían predecir la respuesta favorable o no al tratamiento.

Se realizará un análisis de varianza (ANOVA) entre dichos BTM según la respuesta de DMO al tratamiento, para explorar la relación según el momento del seguimiento.

Palabras clave: Osteoporosis, ácido zoledrónico, densidad ósea.

2. INTRODUCCION

La osteoporosis (OP) es una afección causada por el desequilibrio entre la formación y remodelación ósea que lleva a disminución de la masa y la densidad mineral ósea (DMO), produciendo cambios en la estructura y resistencia de los huesos, aumentando, consecuentemente, la fragilidad ósea (1).

La OP se conoce como una enfermedad "silenciosa" porque a menudo pasa desapercibida y puede no diagnosticarse hasta la aparición de fracturas, siendo las más frecuentes en la cadera, columna vertebral y porción distal del radio. Asimismo, la OP es la principal causa de fracturas en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores (2).

La OP en mujeres postmenopáusicas, resultante de la deficiencia de estrógenos por cese de la actividad ovárica, es el tipo más común de OP (3). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 30% de las mujeres postmenopáusicas padecen OP (4). La incidencia de fracturas varía mucho según el país, pero en promedio hasta el 50% de las mujeres mayores de 50 años corren el riesgo de fracturas (3).

A nivel mundial, cada año se producen más de 8,9 millones de fracturas debido a la OP (5). Según datos de la población que atiende EsSalud en el Perú, más del 7% de mujeres entre 40 y 60 años y alrededor del 30% de mujeres mayores de 60 años tienen OP, y se prevé que entre el 12 y 16% de mujeres mayores de 50 años tendrán una fractura de cadera cada año (6). Asimismo, en el 2017 se atendieron 118 198 casos de OP en mujeres postmenopáusicas, según reportó la Oficina de Inteligencia en Salud de EsSalud (6).

La metodología más utilizada para diagnosticar OP es realizar una medición de la DMO mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, dual-energy X-Ray Absorptiometry). En mujeres postmenopáusicas se define como un valor de DMO de $-2,5$ desviaciones estándar (T-score) por debajo de la media de la mujer adulta joven pareada por la misma raza. Asimismo, tal procedimiento monitorea la respuesta al tratamiento a largo plazo y predice el riesgo de fracturas (7). Sin embargo, el costo, la disponibilidad limitada de DXA y el retraso en la detección de cambios en la DMO luego de iniciado el tratamiento, plantean la necesidad del uso de otras estrategias para su evaluación, como son los marcadores de recambio óseo (BTM, bone turnover markers) (8).

Los BTM reflejan la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, proporcionando una estimación de formación y reabsorción ósea. Se pueden medir de forma no invasiva en sangre u orina. Dentro de los marcadores más utilizados tenemos a la osteocalcina sérica (s-OC) para formación ósea y telopéptido carboxiterminal sérico de colágeno 1 (s-CTX 1) para resorción ósea. La s-OC es una de las proteínas más abundantes no colágenas en el hueso (9) y s-CTX 1 se libera durante la degradación del colágeno (10).

En la práctica clínica, para abordar el desequilibrio en la remodelación ósea se usa la administración de un agente anti-resortivo. Los bisfosfonatos son tratamiento de primera línea para la OP. El ácido zoledrónico es uno de ellos y se administra por vía endovenosa en dosis de 5 mg anualmente. Se ha reportado que una sola dosis anual produce una disminución significativamente mayor en los niveles de los BTM en comparación con alendronato oral semanal (11), convirtiéndose en una de las opciones de tratamiento efectivo anti-resortivo entre los bifosfonatos (12).

Sin embargo, no todos los pacientes que reciben alguno de los bifosfonatos van a tener una respuesta favorable en mejora de la DMO, por lo tanto, se debe evaluar la respuesta luego del uso de los anti-resortivos (13).

Si bien la DXA es la técnica más ampliamente validada para medir la DMO, su cambio lento con el tratamiento requiere al menos 1 año o más para evaluar la respuesta al tratamiento, razón por la cual los BTM sirven como herramienta para monitorear los cambios a corto plazo en la DMO (14)

Asimismo, se busca enfatizar la asociación de BTM y la mejoría en la DMO en mujeres postmenopáusicas con OP que reciben ácido zoledrónico, ya que los valores disminuidos se asocian con aumento de la DMO, menor riesgo de fracturas y mejor cumplimiento del tratamiento (15).

De tal modo, ya que los cambios tempranos de BTM podrían predecir la respuesta favorable o no al tratamiento, planteamos como objetivo principal determinar los cambios tempranos de s-OC y s-CTX1 asociados a la mejoría en la DMO en las mujeres postmenopáusicas con OP que reciben ácido zoledrónico en el HNCH.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar los cambios tempranos de s-OC y s-CTX1 asociados a la mejoría en la DMO en las mujeres postmenopáusicas con OP que reciben ácido zoledrónico en el HNCH.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explorar la asociación de los cambios tempranos en el nivel de s-OC con la mejoría en DMO en mujeres postmenopáusicas con OP que reciben ácido zoledrónico en el HNCH.
- Explorar la asociación de los cambios tempranos en el nivel de s-CTX1 con la mejoría en la DMO en mujeres postmenopáusicas con OP que reciben ácido zoledrónico en el HNCH.
- Explorar la asociación de los cambios tempranos en la razón s-CTX / s-OC con la mejoría en la DMO en mujeres postmenopáusicas con OP que reciben ácido zoledrónico en el HNCH.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal de una cohorte de mujeres postmenopáusicas con OP, que reciben tratamiento con ácido zoledrónico, con seguimiento de 1 año desde el inicio del tratamiento, quienes al finalizar se clasificarán en dos grupos según el logro de mejoría en la DMO, para comparar los niveles de s-OC y s-CTX1 en el seguimiento temprano del tratamiento.

4.2 POBLACION

Mujeres postmenopáusicas con OP que reciben ácido zoledrónico, atendidas en el servicio de Inmuno-Reumatología del HNCH, Lima-Perú, de mayo a diciembre del 2023.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mujeres de 45 años o más, con duración de la menopausia de 1 año a más (16), con diagnóstico de OP basado en los criterios de la OMS

(17), que reciben ácido zoledrónico y que hayan firmado consentimiento informado (ANEXO 3).

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Mujeres postmenopáusicas con OP que tengan enfermedades que afecten el metabolismo óseo (determinadas por antecedente clínico y/o pruebas de laboratorio): Diabetes mellitus, síndrome de Cushing, hipo/hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, osteomalacia, artritis reumatoide en tratamiento con corticoides, mieloma múltiple, leucemias, metástasis óseas, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica, arterioesclerosis, enfermedad hepática crónica y enfermedad renal crónica terminal (8).
- Mujeres postmenopáusicas con OP que tomaron medicamentos en los últimos 6 meses y que afecten el metabolismo óseo: estrógeno, corticoides, calcitonina, hormonas paratiroideas, bisfosfonatos, fluoruro, vitamina D, anticonvulsivantes, diuréticos de asa, hidróxido de aluminio, inhibidores de bomba de protones, warfarina y heparinas (18).

4.5 MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó a través del Software OpenEpi, en base al número de pacientes necesarios para detectar la diferencia de 25% en el porcentaje de cambio sérico de s-OC y s-CTX1 desde la línea de base hasta el mes de recibido el tratamiento con ácido zoledrónico, entre el grupo que obtuvo una respuesta al tratamiento de al menos 3% de mejoría en la DMO en comparación al grupo que no.

Se consideró una potencia del 90%, desviación estándar de 30%, con lo que el tamaño de muestra necesario fue de 31 pacientes por grupo, 62 en total. Teniendo en cuenta que la proporción de respuesta favorable esperada al tratamiento es del 70%, el tamaño de muestra final es de 93 pacientes.

4.6 DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

4.6.1 VARIABLE INDEPENDIENTE

Marcadores de recambio óseo (BTM)

- **s-OC:** Definición: Normal: 4.6-10.2 y elevado: > 10.2 (19), medición: toma sérica en ayunas 8am, variable: cuantitativa continua, indicador: ng/ml
- **s-CTX1:** Definición: Normal: 0.112-0.210 y elevado: > 0.210 (19), medición: toma sérica en ayunas 8am, variable: cuantitativa continua, indicador: ng/mL

Tratamiento con ácido zoledrónico

Definición: Buena respuesta: aumento \geq 3% anual de DMO (20). Mala respuesta: sin aumento o < 3% anual de DMO , medición: cambio de DMO en L1-L4 al año de tratamiento con respecto a la DMO inicial, variable: cuantitativa continua, indicador: porcentaje.

4.6.2 VARIABLE DEPENDIENTE

Densidad mineral ósea (DMO)

Definición: Normal: T score >-1 , Osteopenia: T score -1 a -2.5 , Osteoporosis: T score < -2.5 (21), medición: densitometría ósea, variable: cuantitativa continua, indicador: desviación estándar.

4.6.3 COVARIABLES

Edad

Definición: Años de vida, variable: cuantitativa discreta, indicador: edad.

Duración de la menopausia

Definición: Número de años desde el diagnóstico de menopausia hasta la actualidad, medición: calculado al momento de la consulta, variable: cuantitativa continua, indicador: años.

4.7 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

El enrolamiento de pacientes mujeres postmenopáusicas con OP se llevará a cabo en el servicio de Inmuno-Reumatología del HNCH, Lima-Perú desde mayo hasta diciembre del año 2023.

Posteriormente se determinará si cumple con los criterios de inclusión y exclusión, y de ser así se les explicará la finalidad del estudio y se invitará a participar con posterior firma del consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética del HNCH.

Luego se llevará a cabo la recolección de datos durante 1 año, que se obtendrán de acuerdo al momento de evaluación:

Momento cero: Las muestras de sangre para obtener s-OC y s-CTX1 se recogerán en ayunas por la mañana (8am), antes de infundir de forma endovenosa 5mg de ácido zoledrónico, a la misma hora del día y se procesarán mediante la técnica de ELISA (22). Se separará el suero de las muestras que serán medidas al mes y 3

meses y serán congeladas a -70°C para procesamiento posterior. Así mismo se obtendrá la DMO mediante DXA (Marca Hologic, modelo Horizon wi).

Medición al mes y 3 meses: Las muestras congeladas a -70°C se utilizarán para procesamiento mediante la técnica de ELISA y se llevará a cabo nuevamente la medición de s-OC y s-CTX1. Se compararán los BTM (s-OC Y s-CTX1) a los 0, 1 y 3 meses.

Medición a los 12 meses: Se obtendrá nuevamente la DMO mediante DXA y se comparará la DMO a los 0 y 12 meses.

Se formarán dos grupos: Mujeres postmenopáusicas con OP con buena y mala respuesta al ácido zoledrónico y se buscarán cambios en algunos de los BTM que se asocien con aumento de la DMO. Los cambios tempranos en los BTM podrían predecir la respuesta favorable o no al uso de este agente anti-resortivo.

4.8 ASPECTOS ETICOS DEL ESTUDIO

El presente estudio será realizado por investigadores del servicio de Inmun-Reumatología del HNCH, los cuales estarán presentes durante la consulta médica. Se explicará a los pacientes el objetivo del estudio y se les invitará a firmar el consentimiento informado. Se tendrá en cuenta en todo momento la comodidad, seguridad y beneficio del paciente.

La información de los pacientes serán registrados en una base de datos que será utilizada únicamente por los investigadores mencionados. Los datos de los pacientes implicados en dicho estudio no serán difundidos públicamente y se darán las interpretaciones correspondientes.

Este proyecto de investigación será evaluado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Comité Institucional de Ética del

HNCH, se tomarán en cuenta las recomendaciones dadas por dichas entidades, y luego de ser aprobado, se dará inicio a la ejecución del mismo.

4.9 PLAN DE ANALISIS

Se describirán y graficarán en curvas de distribución los niveles de los biomarcadores s-OC y s-CTX1, así como la razón s-OC / s-CTX1 (valor promedio, desviación estándar) obtenidos en cada momento del seguimiento; el resultado de DMO será descrito al inicio y final del tratamiento (promedio y desviación estándar).

Las características de los pacientes se describirán según su naturaleza mediante tablas de frecuencias absolutas y relativas (variables categóricas) y medidas de tendencia central y de dispersión (variables numéricas).

Se realizará un análisis de varianza (ANOVA) entre los niveles de los biomarcadores s-OC y s-CTX1 según la respuesta de la DMO al tratamiento, para explorar la relación según el momento del seguimiento.

Se evaluará la contribución de diversos factores mediante un análisis de regresión logística, con la respuesta al tratamiento en la DMO como variable resultado.

El nivel de significancia será de 0,05. Esto con la finalidad de responder afirmativamente que los cambios tempranos de BTM podrían predecir la respuesta favorable al tratamiento, a través de la DMO.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Natasha M. Appelman-Dijkstra, H.Ling D.W. Oei, Annegreet G. Vlug, Elizabeth M. Winter. The effect of osteoporosis treatment on bone mass. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 36 (2022) 101623.
2. Lladó B. Osteoporosis: definition, physiopathology and clinic. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2021; 13(1): p. 4-7.
3. Eastell, R., O'Neill, T., Hofbauer, L. et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16069 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>.

4. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric*. 2018;21(2):189-95.
5. de Villiers T, Goldstein S. Bone health 2022: an update. *Climacteric*. 2022;25(1):1-3.
6. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°. 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 eficacia y seguridad de denosumab en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4 o 5) [Internet]. MINSA; 2018. Report No.: 32. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_032_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf.
7. Lorentzon, M., Branco, J., Brandi, M.L. et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther* 36, 2811–2824 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>.
8. Chih-Hsing Wu et al. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *Journal of Clinical Densitometry*, Volume 24, Issue 1, 2021, Pages 3-13, ISSN 1094-6950, <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.03.004>.
9. Lorentzon M, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019 Oct;36(10):2811-2824. doi: 10.1007/s12325-019-01063-9. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31440982; PMCID: PMC6822833.
10. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014 Mar;51(Pt 2):189-202. doi: 10.1177/0004563213515190. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24399365.
11. Fontalis A, Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Bone*. 2020 Jul;136:115336. doi: 10.1016/j.bone.2020.115336. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32234415.
12. Wang L, Fang D, Xu J, Luo R. Various pathways of zoledronic acid against osteoclasts and bone cancer metastasis: a brief review. *BMC Cancer*. 2020; 20(1059): p. 1-10.
13. Kotlarczyk MP, Perera S, Resnick NM, Nace DA, Greenspan SL. Early changes in bone turnover predict longer-term changes in bone mineral density but not trabecular bone score in frail older women. *Arch Osteoporos*. 2020 May 26;15(1):79. doi: 10.1007/s11657-020-00749-w. PMID: 32458096; PMCID: PMC8006805.
14. Chih-Hsing Wu et al. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *Journal of Clinical Densitometry*, Volume 24, Issue 1, 2021, Pages 3-13, ISSN 1094-6950.
15. Hong, L.; Liu, D.; Wu, F.; Wang, M.; Cen, Y.; Ma, L. Correlation between Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Patients Undergoing Long-Term Anti-Osteoporosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Appl. Sci*. 2020, 10, 832. <https://doi.org/10.3390/app10030832>.

16. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:1159–1168.
17. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. Suiza 1994.
18. Xu Y, Shen L, Liu L, Zhang Z, Hu W. Undercarboxylated Osteocalcin and Its Associations With Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis in Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 8;13:843912. doi: 10.3389/fendo.2022.843912. PMID: 35898467; PMCID: PMC9309304.
19. Hu WW, Zhang Z, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang H, Yue H, Gu JM, Zhang ZL. Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:513925. doi: 10.1155/2013/513925. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23533403; PMCID: PMC3600195.
20. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM. Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):913-921. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0747
21. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Posiciones oficiales de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica. *JClin Densit*. 2004;7:1-5.
22. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, Inaba M, Imanishi Y, Shiraki M, Takada J, Chaki O, Hagino H, Fukunaga M, Fujiwara S, Miki T, Yoshimura N, Ohta H; from the Japan Osteoporosis Society Bone Turnover Marker Investigation Committee. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). *Clin Chim Acta*. 2019 Nov;498:101-107. doi: 10.1016/j.cca.2019.08.012. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31425674.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

6.1 PRESUPUESTO

Item	Costo	Cantidad	Total
Kit de ELISA s-CTX	\$ 800	3	\$2400
Kit de ELISA s-OC	\$ 800	3	\$ 2400

Tubos para toma de muestra Vacutainer x 50	\$ 20	4	\$ 80
Agujas Vacutainer x 100	\$ 40.00	3	\$ 120
Tubos para criopreservar x 100	\$ 30	3	\$ 90
Pipetas Pasteur plástico x 100	\$ 20	3	\$ 60
Tips amarillos 2-200 uL x 100	\$20	3	\$ 60
Pipeta vidrio x 5 mL	\$2	5	\$10
Densitometría ósea	A cuenta del Servicio de Inmuno-Reumatología del HNCH		
Estadista	\$ 200.00		\$ 200.00
Útiles de escritorio	\$ 100		\$ 100
Viáticos y pasaje participantes	\$ 7.00	300	\$ 2100
Total			\$ 7020

Fuente de financiamiento: Financiado por la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR).

6.2 CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2022	2023			2024	2025		
	Dic	Ene	Feb - Abr	May -Dic	Ene- Dic	Ene	Feb	Mar
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboración y aprobación del proyecto	X	X	X					
Enrolamiento de pacientes				X				
Recolección de datos					X			
Procesamiento y análisis de datos						X	X	
Redacción del informe final							X	
Proceso de publicación								X

7. ANEXOS

ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre	Historia clínica	Edad	Duración de la menopausia	Valor de s-OC (0, 1 y 3 meses)	Valor de s-SCTX1 (0, 1 y 3 meses)	Densidad mineral ósea (T score) (inicial y anual)	Respuesta al tratamiento con ácido zoledrónico
1							
2							
3							
4							

ANEXO 2. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

	VARIABLE	DEFINICION	MEDICION	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR

INDEPENDIENTE	s-OC	Normal: 4.6-10.2 Elevado: >10.2	En ayunas, 8am	Continua	ng/mL
	s-CTX1	Normal: 0.112-0.210 Elevado: >0.210	En ayunas, 8am	Continua	ng/mL
	Tratamiento con ácido zoledrónico	Buena respuesta: aumento \geq 3% anual de DMO Mala respuesta: sin aumento o < 3% anual de DMO	Cambio de DMO en L1-L4 al año de tratamiento con respecto a la DMO inicial	Continua	Porcentaje
DEPENDIENTE	Densidad mineral ósea	Normal: T score > -1 Osteopenia: T score entre -1 y -2.5	Densitometría ósea	Continua	Desviación estándar

		Osteoporosis: T score < -2.5			
COVARIABLES	Edad	Años de vida	-	Discreta	Edad
	Duración de menopausia	Número de años desde el diagnóstico de menopausia hasta la actualidad	Calculado al momento de la consulta	Continua	Años

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION

TÍTULO DEL ESTUDIO: Cambios tempranos de osteocalcina y telopéptido carboxiterminal sérico de colágeno 1 asociados a mejoría en la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que reciben ácido zoledrónico.

INVESTIGADOR : Gabriela Ariadna Isabel Arce Ferrufino

INSTITUCION : Universidad Peruana Cayetano Heredia

Propósito del estudio:

Lo estamos invitando a participar en un estudio con el propósito de determinar los cambios tempranos de dos sustancias que se producen en el hueso, como son la osteocalcina (s-OC) y el telopéptido carboxiterminal sérico de colágeno 1 (s-CTX1) asociados a la mejoría en la densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (OP, falta de calcio en el hueso) que reciben un fijador de calcio llamado: ácido zoledrónico. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Procedimientos:

Si decide participar en este estudio se realizará lo siguiente:

1. El investigador estará presente durante la consulta con el médico reumatólogo, quien realizará algunas preguntas para la recolección de datos del presente estudio.
2. Se hará seguimiento durante 1 año, donde se extraerán muestras de sangre para medir los marcadores de recambio óseo (s-OC y s-CTX1) al inicio del estudio, al mes y 3 meses siguientes, así mismo se realizará absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, dual-energy X-Ray Absorptiometry) para medir la densidad mineral ósea (DMO) al inicio del estudio y a los 12 meses.

Beneficios:

Se beneficiará de la detección de los cambios tempranos de disminución de los niveles séricos de s-OC y s-CTX1, los cuales podrían predecir la respuesta favorable o no al uso de ácido zoledrónico.

Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan.

Costos y compensación:

Los costos de los procedimientos serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán ningún gasto. De igual modo, no deberá pagar para ingresar al estudio y no recibirá ningún incentivo económico.

Confidencialidad:

Se guardará su información a través de códigos y no con nombres. Sólo el investigador tendrá acceso a la base de datos. De ser publicados los resultados obtenidos, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio.

Uso futuro de información:

Deseamos almacenar los datos recopilados en esta investigación, los cuales podrán ser usados en estudios futuros. Estos serán anonimizados, no se mencionará ninguna información personal.

Previamente al uso de datos en un futuro proyecto de investigación, ese proyecto contará con el permiso de un Comité de Ética en Investigación del Hospital Cayetano Heredia.

Derechos del participante:

Si decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento. Si tiene alguna duda adicional, pregunte al personal de estudio o llame al investigador principal.

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente, puede contactar al Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Cayetano Heredia, al teléfono 481-9502.

Una copia original de este consentimiento informado le será entregada.

Declaración y/o consentimiento:

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo de las actividades en las que participaré si decido ingresar al estudio, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Fecha y hora de firma: _____

Nombres y Apellidos

Participante

Nombres y Apellidos

Investigador