

SOLO PARA USO PROFESIONAL**Únicamente con receta médica**

Para uso en sistemas Access 2, DxC 500i, UniCel DxC 600i, UniCel Dxl 600, UniCel Dxl 800, UniCel DxC 880i, UniCel DxC 860i, UniCel DxC 680i y UniCel DxC 660i

PRINCIPIO**USO PREVISTO**

El ensayo Access Ostase es un inmunoensayo quimioluminiscente con partículas paramagnéticas para su utilización con los Sistemas de Inmunoensayo Access para la medición cuantitativa de fosfatasa alcalina ósea (BAP), un indicador de actividad osteoblástica, en suero y plasma humanos. El uso previsto de este ensayo es como ayuda en el manejo de la osteoporosis posmenopáusica y de la enfermedad de Paget.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

El hueso es un tejido dinámico en el cual la formación y la eliminación de hueso (lo que se conoce como resorción) continúa a lo largo de toda la vida en un proceso que se denomina remodelado. El proceso de remodelado es una función de interacciones complejas que tienen lugar entre dos tipos de células óseas: los osteoblastos, que se encargan de la formación del hueso y los osteoclastos, que se encargan de su resorción.^{1,2,3} La formación y resorción ósea son procesos interdependientes que, en circunstancias normales, están estrechamente conectados.^{2,4} Esta relación de conexión es esencial para mantener la competencia bioquímica del esqueleto, preservando la organización de la estructura, forma y fortaleza del hueso.^{2,3,5}

Se cree que los niveles de FAO en suero reflejan el estado metabólico de los osteoblastos.^{6,7} Es fundamental una evaluación precisa del metabolismo óseo para determinar la gravedad de la enfermedad metabólica ósea y las respuestas al tratamiento. Se ha demostrado que la medición de los niveles de FAO en suero son útiles en la evaluación de pacientes con enfermedad de Paget, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario, osteodistrofia renal, osteoporosis y metástasis óseas.^{6,7,8,9,10}

La enfermedad de Paget es un trastorno óseo común en el que existe una proliferación focal de los componentes celulares normales del hueso. La enfermedad de Paget es más frecuente de lo que se pensaba, con una tasa de incidencia en determinadas poblaciones del 3–4 % en pacientes de mediana edad y del 10–15 % en pacientes de edad avanzada.¹¹ Esta enfermedad no afecta a personas jóvenes. Las quejas más frecuentes en los pacientes sintomáticos son el dolor y la deformidad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Paget no presentan síntomas y a menudo no son diagnosticados a menos que se encuentre un resultado anómalo en una radiografía o niveles anómalos de fosfatasa alcalina en suero durante una evaluación médica por otros motivos. Tras el diagnóstico de la enfermedad de Paget mediante estudio radiográfico, la medición de la fosfatasa alcalina total en suero o un marcador más específico de formación o resorción ósea son métodos aceptados para hacer un seguimiento de la progresión de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento.¹²

El riesgo de osteoporosis, otro de los trastornos del remodelado óseo, depende en parte del desarrollo del esqueleto, de consecución de una masa ósea pico, y posteriormente, de la cantidad de hueso perdido. En niños sanos, la formación de hueso es mayor que la resorción ósea, lo que da lugar al desarrollo de los huesos y al crecimiento normal del esqueleto.³

En adultos jóvenes sanos, la formación de hueso y la resorción ósea están equilibradas, con lo que no se produce aumento ni disminución neta en la masa esquelética. Con el paso de los años, hombres y mujeres experimentan un desequilibrio en el remodelado óseo en el cual la resorción es ligeramente mayor que la formación, produciéndose una pérdida neta continuada de masa ósea según van pasando los años.^{1,2,4,13} Si el desequilibrio persiste, la masa ósea puede disminuir hasta el punto en que el esqueleto sea insuficiente para soportar las tensiones mecánicas normales, haciéndose anormalmente susceptible a las fracturas. La pérdida excesiva de masa ósea junto con un aumento en la susceptibilidad a las fracturas constituye un trastorno que se conoce como osteoporosis.⁵

Se estima que en la UE la osteoporosis afecta a más de 22 millones de mujeres y a 5,5 millones de hombres, siendo la causa de aproximadamente 3,5 millones de fracturas por fragilidad nuevas al año.¹⁴ La forma más común de osteoporosis se da en mujeres posmenopáusicas y es consecuencia de la deficiencia de estrógenos.^{2,13,15} La rápida pérdida ósea va acompañada de la disminución de los niveles de estrógenos al inicio de la menopausia o como consecuencia de la extirpación quirúrgica de los ovarios. La rápida pérdida ósea se produce como resultado de los efectos combinados de un desequilibrio en la remodelación ósea y un aumento del recambio óseo.^{5,16,17,18} Los bisfosfonatos se consideran generalmente el tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas, aunque pueden ser recomendables los antagonistas y agonistas parciales del receptor de estrógenos, como el raloxifeno, en mujeres posmenopáusicas más jóvenes.¹⁹

El ensayo Access Ostase es un dispositivo in vitro para la medición cuantitativa de la FAO en suero y plasma humanos. Se ha demostrado que los marcadores bioquímicos, como la FAO, son útiles para el seguimiento de enfermedades óseas metabólicas y de la respuesta al tratamiento de la osteoporosis.^{6,7,10,20,21} Los estudios han demostrado que los marcadores óseos pueden confirmar una respuesta bioquímica del hueso en el plazo de 3 a 6 meses desde el inicio de la terapia de antiresorción, en comparación con el plazo de hasta 2 años para la medición de la densidad mineral ósea.^{22,23}

METODOLOGÍA

Access Ostase es un ensayo inmunoenzimático de un solo paso. En una cubeta de reacción se añade un anticuerpo murino monoclonal específico de la BAP (fosfatasa alcalina ósea) con partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo policlonal anti-ratón de cabra.²⁴ Se añaden calibradores, controles y muestras que contienen BAP a las partículas recubiertas y estas se unen al anticuerpo monoclonal anti-BAP. Tras la formación de un complejo de fase sólida/anticuerpos capturados/BAP, los materiales que se unen a la fase sólida se conservan en un campo magnético y los materiales que no se unen se retiran. Acto seguido, el sustrato quimioluminiscente se añade a la cubeta y la luz creada por la reacción se mide con un luminómetro. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de BAP en la muestra. La cantidad de analito en la muestra se determina basándose en una curva de calibración de puntos múltiples almacenada.

MUESTRA

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

1. Las muestras recomendadas son suero y plasma (heparina litio y heparina sódica).
2. Para la manipulación, el procesamiento y la conservación de las muestras de sangre deben cumplirse las siguientes recomendaciones:^{25,26}
 - Recoger todas las muestras de sangre observando las precauciones habituales de la venopunción.
 - Permitir que las muestras de suero se coagulen completamente antes de su centrifugado.
 - Mantener las probetas cerradas en todo momento.
3. Asimismo, observar las siguientes recomendaciones:
 - Centrifugue los tubos de muestras siguiendo las instrucciones del fabricante.
 - Inmediatamente después de la centrifugación, transferir al menos 500 µL de muestra sin células a una probeta de conservación. Inmediatamente después, cerrar la probeta herméticamente.

- Si se va a ensayar en el plazo de 24-48 horas de su obtención, la muestra debe guardarse entre 2-8 °C en una nevera.
 - Las muestras que se vayan a conservar durante más tiempo (hasta 2 meses) deben congelarse a -70 °C.
 - Las muestras turbidas que contienen materia en partículas deben centrifugarse antes de someterlas a ensayo.
4. Observar las siguientes recomendaciones a la hora de preparar las muestras:
- Antes de realizar el análisis asegurarse de que se han eliminado la fibrina residual y el material celular.
 - Observar las recomendaciones de centrifugado del fabricante del tubo de recogida de muestras sanguíneas.
5. Cada laboratorio deberá determinar la validez de sus propios tubos de recogida de muestras de sangre y de sus productos para separación de suero. Pueden existir diferencias en estos productos entre diferentes fabricantes y, en ocasiones, entre distintos lotes.

REACTIVOS

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

Envase de reactivos Access Ostase

Cat. Núm. 37300: 100 determinaciones, 2 envases, 50 ensayos/envase

- Se suministra listo para utilizar.
- Debe conservarse en posición vertical y en frigorífico, a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Conservar en frigorífico de 2 a 10 °C durante un mínimo de dos horas antes de utilizar en el instrumento.
- Permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se almacena a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Permanece estable a una temperatura de 2 a 10 °C durante 42 días después del uso inicial.
- Una rotura de la capa elastomérica del envase o la presencia de valores de control fuera de rango son indicios de un posible deterioro.
- Desechar el envase de reactivo si presenta algún daño (p. ej., rotura de la capa elastomérica).
- Todos los antisueros son policlonales a no ser que se indique lo contrario.

Pocillo	Contenido	Ingredientes
R1a:	3,25 mL	Partículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos policlonales de cabra anti-ratón suspendidos en buffer salino TRIS, con surfactante, albúmina sérica bovina (BSA) proteína (de cabra), < 0,1 % de azida sódica y 0,1 % de ProClin* 300.
R1b:	1,2 mL	Anticuerpos monoclonales murinos anti-BAP diluidos en buffer salino TRIS, con surfactante, BSA, < 0,1 % de azida sódica y 0,1 % de ProClin 300.

*ProClin es una marca comercial de LANXESS Corp.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Las muestras de los pacientes y los hemoderivados pueden procesarse rutinariamente con un mínimo de riesgo utilizando el procedimiento descrito. No obstante, deben manipularse dichos productos como potencialmente infecciosos con arreglo a las precauciones universales y a las buenas prácticas de laboratorio clínico, independientemente de su origen, tratamiento o certificación previa. Debe utilizarse un desinfectante apropiado para la descontaminación. Deben conservarse y eliminarse dichos materiales y sus envases con arreglo a las normas y directrices locales.

- Para conocer los riesgos que presenta el producto, consulte las siguientes secciones: INGREDIENTES DEL REACTIVO, CLASIFICACIÓN DE MATERIAL PELIGROSO SEGÚN EL SGA.

COMPOSICIÓN DE LOS REACTIVOS



PRECAUCIÓN

El conservante de azida sódica puede formar compuestos explosivos en las tuberías metálicas del desagüe. Véase el NIOSH Bulletin: Explosive Azide Hazard (Boletín de NIOSH: Peligro de explosión con la azida) (16/8/76). Para evitar la posible acumulación de compuestos de azida, limpie con agua los tubos de desagüe tras la eliminación del reactivo sin diluir. Para desechar la azida sódica deben seguirse las normativas locales adecuadas.

CLASIFICACIÓN DE MATERIAL PELIGROSO SEGÚN EL SGA

Partículas paramagnéticas
(Compartimiento R1a)

ATENCIÓN



H317

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H412

Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273

Evitar su liberación al medio ambiente.

P280

Llevar guantes, prendas y gafas/máscara de protección.

P333+P313

En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362+P364

Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de usarlas.

masa de reacción de: 5-cloro-2- metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3- ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

Anticuerpo (Compartimiento
R1b)

ATENCIÓN



H317

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H412

Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

P273

Evitar su liberación al medio ambiente.

P280

Llevar guantes, prendas y gafas/máscara de protección.

P333+P313

En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362+P364

Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de usarlas.

masa de reacción de: 5-cloro-2- metil-4-isotiazolin-3-ona [n.o CE 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3- ona [n.o CE 220-239-6] (3:1) < 0,05 %

SDS

La ficha de datos de seguridad está disponible en beckmancoulter.com/techdocs

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS CON EL KIT DE REACTIVOS

1. Calibradores: Access Ostase Calibrators
Se suministran a cero y aproximadamente 7, 15, 30, 60, y 120 µg/L.
Cat. Núm. 37305
2. Control de calidad: Access Ostase QC u otro material de control existente en el mercado.
Se suministran a aproximadamente 11 y 45 µg/L.
Cat. Núm. 37309

3. Diluyente de muestra A Access: Access Sample Diluent A
Cat. Núm. Vial. 81908
Cat. Núm. Envase de diluyente A79783 (para utilizar con el dispositivo de dilución incorporada del sistema UniCel DxI.)
4. Sustrato: Access Substrate
Cat. Núm. 81906
5. Tampón de lavado II Access, n.º de cat. A16792
Tampón de lavado II UniCel DxI, n.º de cat. A16793

EQUIPAMIENTO Y MATERIALES

R1 Envases de reactivos Access Ostase

CALIBRACIÓN

INFORMACION SOBRE LA CALIBRACIÓN

Para todos los ensayos es necesaria una curva de calibración activa. Para el ensayo Access Ostase, se requiere realizar la calibración cada 42 días. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información acerca de la teoría de calibración, la configuración de calibradores, la introducción de solicitud de la prueba del calibrador y la revisión de los datos de calibración.

CONTROL DE CALIDAD

Los materiales de control de calidad simulan las características de las muestras de los pacientes y son esenciales para controlar el rendimiento del sistema de ensayos inmunoquímicos. Dado que las muestras pueden procesarse en cualquier momento en formato de “acceso aleatorio” en lugar de “por lotes”, deben incluirse materiales de control de calidad en cada período de 24 horas.²⁷ Incluya controles de calidad Access Ostase QC u otros materiales de control de calidad existentes en el mercado que abarquen al menos dos niveles de concentración de compuesto. El uso más frecuente de los controles o el uso de otros controles adicionales se deja a la discreción del usuario, basándose en las buenas prácticas de laboratorio o en los requerimientos de acreditación del laboratorio y en las leyes aplicables. Siga las instrucciones del fabricante para su reconstitución y conservación. Cada laboratorio deberá establecer los valores medios y los rangos aceptables para garantizar resultados correctos. Los resultados de control de calidad que no se encuentran dentro de los rangos aceptables pueden indicar resultados de ensayo no válidos. Examine los resultados de todos los ensayos generados desde la obtención del último punto de prueba de control de calidad aceptable para el analito en cuestión. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información acerca de la revisión de los resultados de control de calidad.

PROCEDIMIENTOS DE TEST

COMENTARIOS SOBRE EL PROCEDIMIENTO

1. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener una descripción específica de la instalación, puesta en marcha, principios de funcionamiento, características de rendimiento del sistema, instrucciones de funcionamiento, procedimientos de calibración, limitaciones y precauciones operativas, riesgos, mantenimiento y resolución de problemas.
2. Mezclar el contenido de los envases de reactivo nuevos (sin perforar) invirtiendo suavemente los envases varias veces antes de cargarlos en el instrumento. No invierta envases abiertos (perforados).
3. Utilizar veinticinco (25) µL de muestra para cada determinación además de los volúmenes de tara del sistema y del recipiente de las muestras. Utilizar ciento diez (110) µL de muestra además de los volúmenes de tara del sistema y del envase para cada determinación con el dispositivo de dilución incorporada del sistema DxI. Consulte

los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para determinar el mínimo volumen de muestra requerido.

4. La unidad de medida predeterminada de los resultados de las muestras es µg/L.

PROCEDIMIENTO

Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la manipulación de las muestras, la configuración de los tests, las solicitudes de tests y las revisiones de los resultados de los tests.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de las pruebas de pacientes quedan automáticamente determinados por el software del sistema. La cantidad de analito de la muestra se determina basándose en la producción de luz medida por medio de los datos de calibración almacenados. Los resultados de las pruebas de pacientes pueden revisarse empleando la pantalla adecuada. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener instrucciones completas acerca de la revisión de resultados de las muestras.

INFORME DE LOS RESULTADOS

RESULTADOS ESPERADOS

1. Cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia para garantizar la representación adecuada de poblaciones específicas.
2. Se realizó un ensayo clínico multicéntrico para evaluar la eficacia de BAP como ayuda en el manejo de la osteoporosis posmenopáusica y la enfermedad de Paget. Aunque los resultados de BAP en este ensayo se generaron con el ensayo Tandem-R Ostase, el ensayo Access Ostase se ha desarrollado utilizando los mismos anticuerpos monoclonales para la fase sólida utilizados en el ensayo Tandem-R Ostase, y se ha estandarizado para proporcionar el mismo funcionamiento clínico. Los ensayos de medición de BAP con otros anticuerpos monoclonales u otros métodos pueden no proporcionar un funcionamiento clínico similar.

El ensayo Tandem-R Ostase se evaluó en estudios en los que participaron adultos aparentemente sanos (de 20 a 89 años de edad) realizados en seis centros de ensayo. En la tabla siguiente se presenta la concentración media de BAP, la desviación estándar (DE), la mediana, los percentiles 95 para varones (n = 217), para mujeres premenopáusicas (n = 228), y para mujeres posmenopáusicas (n = 529).

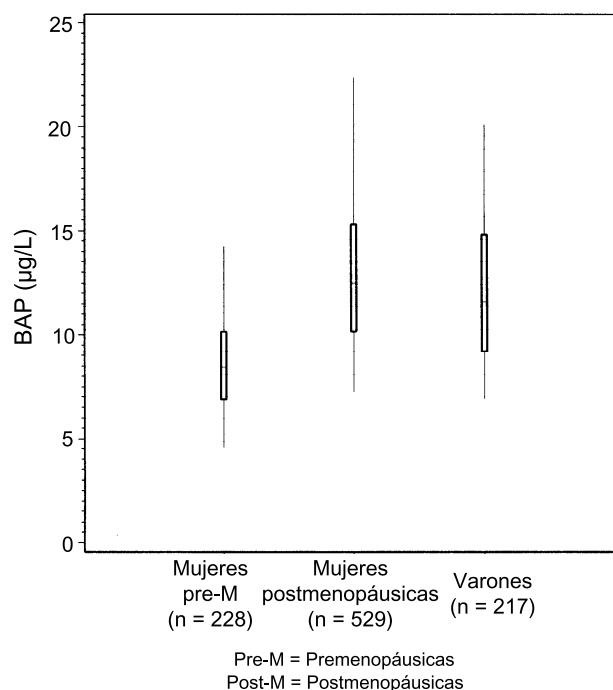
Tabla 1.0 Resumen de las concentraciones de BAP en adultos aparentemente sanos[†]

	n	BAP media (µg/L)	DE	BAP mediana (µg/L)	BAP percentil 95 (µg/L)
Varones	217	12,3	4,3	11,6	20,1
Mujeres premenopáusicas	228	8,7	2,9	8,5	14,3
Mujeres posmenopáusicas	529	13,2	4,7	12,5	22,4

[†]Resultados generados con el ensayo inmunoradiométrico Tandem-R Ostase

Los resultados que se presentan en la tabla muestran que las concentraciones medias de BAP en una población de mujeres posmenopáusicas están más elevadas que las concentraciones medias de BAP en mujeres premenopáusicas ($p \leq 0,0001$). Este aumento en la BAP media refleja el aumento en el remodelado óseo que se asocia con la deficiencia estrogénica en la población posmenopáusica en comparación con la población premenopáusica.^{2,8,13,15} Sin embargo, existe una considerable superposición en las concentraciones de BAP en las poblaciones que se muestran en la distribución que se presenta a continuación.

Distribución de las concentraciones de BAP en adultos aparentemente sanos^{††}



^{††}Resultados generados con el Ensayo Inmunorradiométrico Tandem-R Ostase

Para cada una de las poblaciones que se muestran en el gráfico: 1) Las líneas horizontales en cada recuadro representan la mediana de las concentraciones. 2) Los márgenes superior e inferior de cada recuadro representan los intervalos intercuartiles; es decir, el margen superior delimita el 25 % de los valores por encima de la mediana, mientras que el margen inferior delimita el 25 % de los valores por debajo de la mediana. 3) La punta de cada patilla inferior representa la concentración en el percentil 5, mientras que la punta de cada patilla superior representa la concentración en el percentil 95.

Los rangos de las observaciones comunicadas en el gráfico anterior son representativos de este estudio solamente y no reflejan necesariamente los rangos que se observarán en un laboratorio clínico en particular.

Estudios Clínicos

En la siguiente sección, los estudios se generaron usando el Ensayo Tandem-R Ostase.

Enfermedad de Paget

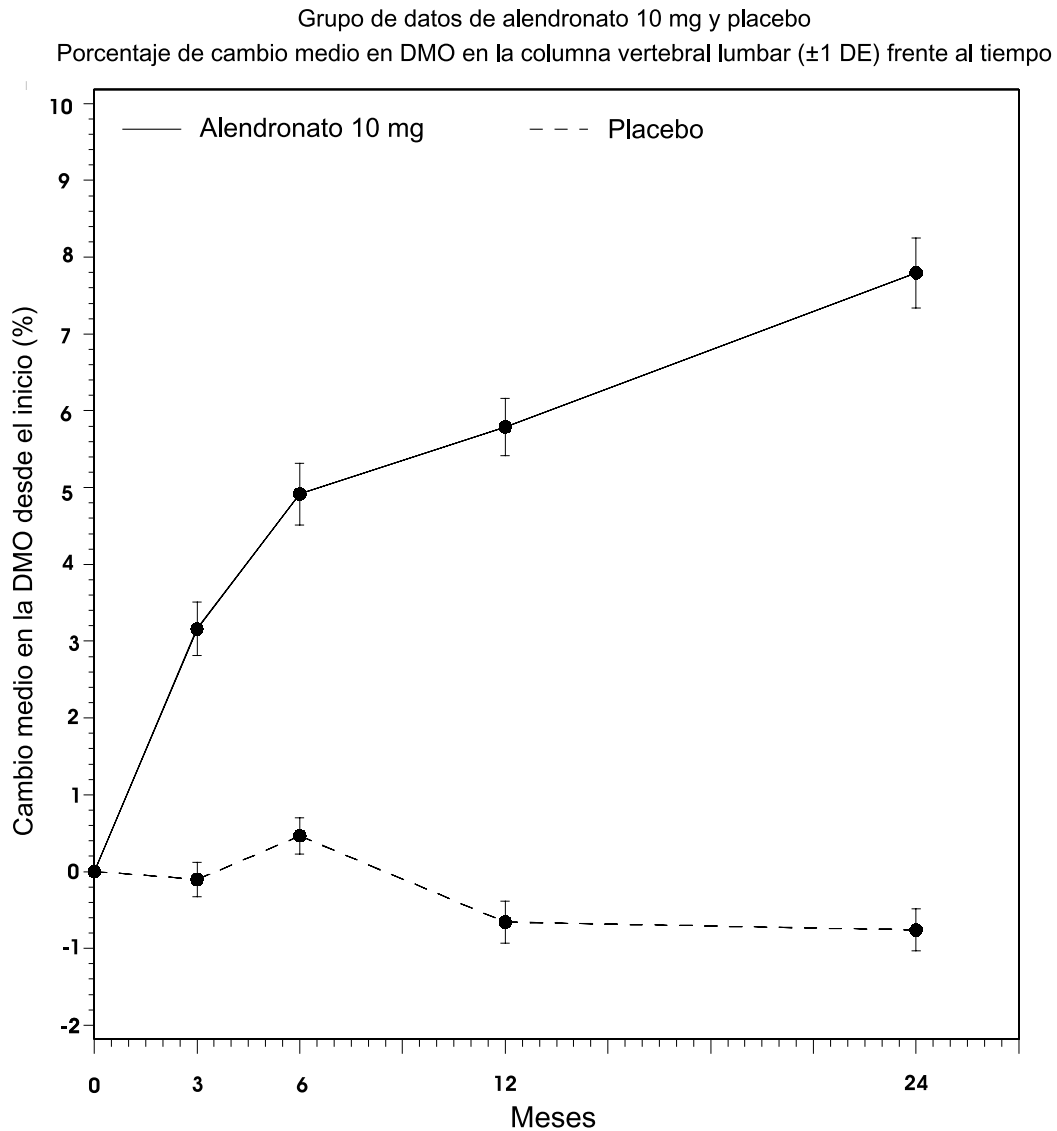
Se realizaron estudios de correlación para comparar las concentraciones de FAO en suero obtenidas mediante el ensayo Tandem-R Ostase con los resultados obtenidos usando dos métodos electroforéticos que se comercializan en la actualidad. Estos estudios se realizaron en centros de investigación clínica con 100 muestras de pacientes con enfermedad de Paget. El coeficiente de correlación (r) obtenido entre el ensayo Tandem-R Ostase y el método electroforético es de 0,929.²⁸

Osteoporosis posmenopáusica - Tratamiento con bifosfonato

Con el fin de demostrar la capacidad del ensayo Tandem-R Ostase para reflejar alteraciones en la remodelación ósea en respuesta al tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, se llevó a cabo un estudio en pacientes con osteoporosis clínicamente definida que fueron tratadas con un bisfosfonato (alendronato sódico). Este era un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego y controlado con placebo.²² Están disponibles los datos de las pacientes que fueron aleatorizadas al grupo de placebo (n = 148) o al de alendronato 10 mg (n = 74). Todas las pacientes tomaron 500 mg diarios de suplemento de calcio. Las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) se realizaron en la región

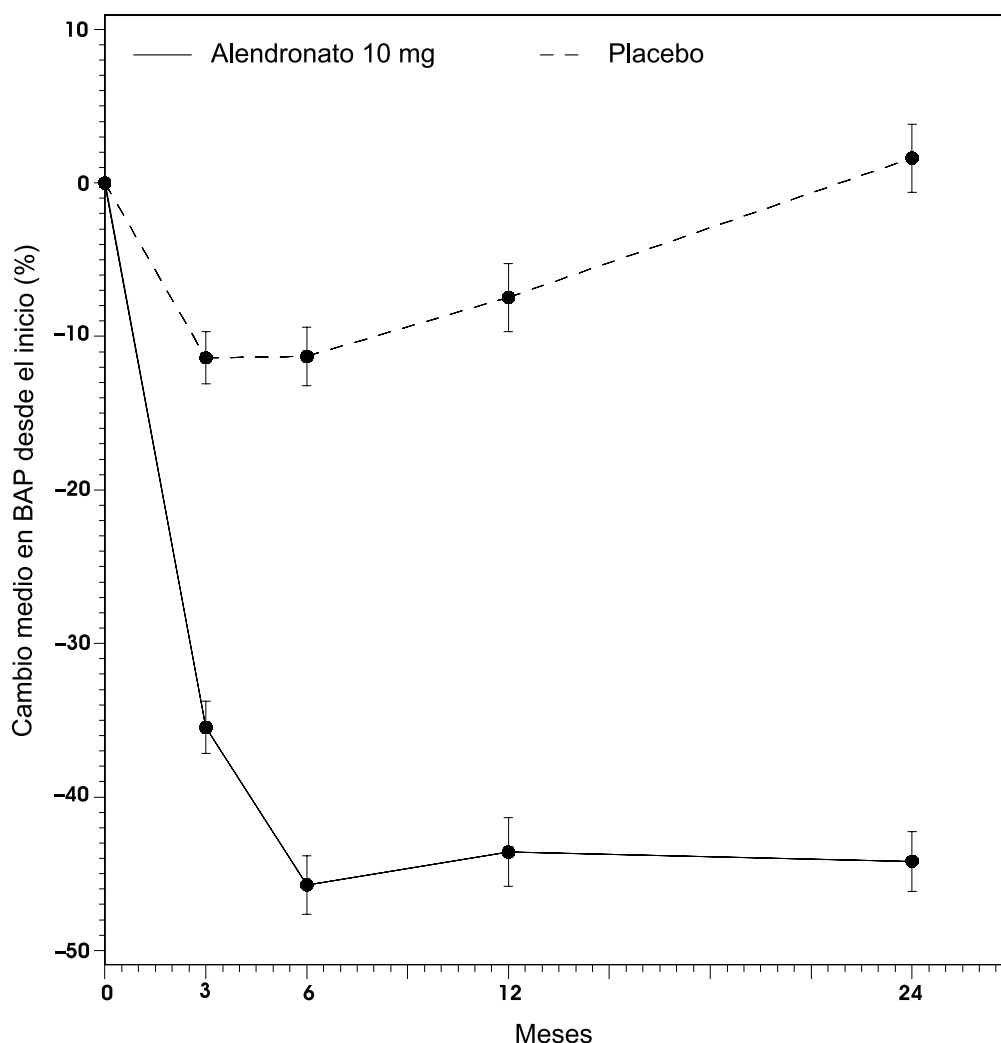
lumbar de la columna mediante densitometría ósea. Las determinaciones seriadas de FAO se realizaron usando el ensayo Ostase.

En la figura siguiente se representan los cambios porcentuales medios con respecto al valor basal y las barras de error estándar de la DMO en los grupos de placebo y tratado en cada punto temporal.



A continuación se presenta un resumen de los datos de dos años que incluye las concentraciones en serie de BAP medidas con el ensayo Ostase correspondientes a los grupos con placebo y con 10 mg de alendronato. En cada punto de valoración respecto al tiempo se trazan los porcentajes medios de descenso desde la línea basal y las barras de error estándar (SE) para BAP correspondientes a los grupos con placebo (BAP basal = $17,7 \mu\text{g/L} \pm 6,0$) y tratado con alendronato (BAP basal = $17,0 \mu\text{g/L} \pm 4,6$). Los datos muestran un descenso dependiente del tiempo en las concentraciones de BAP en el grupo tratado con alendronato, que alcanzan un nadir a los seis meses. Tal como se esperaba, en el grupo con placebo suplementado con calcio se observa un cambio pequeño y transitorio en los niveles del marcador.^{29,30} El descenso y la posterior estabilización de los cambios en BAP en el grupo tratado con alendronato sugieren que, como resultado del tratamiento con bifosfonato, se produce un nuevo estado de equilibrio en el remodelado óseo.^{31,32,33}

Grupo de datos de alendronato 10 mg y placebo
 Porcentaje de cambio medio en la BAP (± 1 DE) frente al tiempo



Los descensos observados en las concentraciones de BAP en el grupo tratado con alendronato, medidos con el ensayo Ostase, son significativamente diferentes desde la línea basal ($p \leq 0,0001$) a los 3 meses y en todos los puntos de valoración posteriores (6, 12 y 24 meses). Por el contrario, en el grupo con placebo, las concentraciones de BAP disminuyeron en un 11 % a los 3 y 6 meses y volvieron a los valores basales a los 24 meses.

Los cambios en la FAO y en la DMO de este estudio son compatibles con los conocimientos actuales sobre la remodelación ósea y el mecanismo de acción de los tratamientos antiosteoporóticos.³⁴ En otro ensayo clínico con 994 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se compararon la DMO y la incidencia de fracturas entre las pacientes que recibieron alendronato oral o el placebo.³⁴ En el 7,8 % se observó un aumento de la DMO con respecto al valor inicial en el grupo de alendronato en 24 meses, lo que indicaba que el tratamiento con bisfosfonatos tiene como consecuencia un efecto positivo en el hueso. Como se esperaba, en el 0,8 % se observó una disminución de la DMO en el grupo de placebo con suplementación de calcio en 24 meses. A partir de estos resultados, se puede concluir que la disminución de las concentraciones de FAO determinadas mediante el ensayo Ostase en mujeres tratadas con alendronato refleja cambios en la remodelación ósea causados por el tratamiento antiosteoporótico.

Cambio menos significativo

Para que tenga significación clínica, el porcentaje de cambio entre dos valores de marcador sérico debe ser superior tanto a la variación biológica (intra sujeto) del marcador como la variación analítica del ensayo.³⁵ Este umbral se denomina porcentaje de cambio mínimo. Los porcentajes de cambio en un marcador que superen el porcentaje de

cambio mínimo pueden atribuirse a un cambio en el estado clínico del sujeto, como por ejemplo la respuesta a la terapia.³⁵ El porcentaje de cambio mínimo para un marcador bioquímico ha sido descrito por Soletormos³⁵ y otros³⁶ mediante la fórmula:

$$\text{Cambio porcentual mínimo} = \sqrt{2} \times Z \times \sqrt{CV_p^2 + CV_a^2}$$

Donde CVp es la variabilidad intra-sujeto, CVa la imprecisión del ensayo, y Z la estadística Z, que depende de la probabilidad seleccionada para la significación y de si el cambio esperado es unidireccional (Z = 1,645) o bidireccional (Z = 1,96).

La variabilidad intra-sujeto del ensayo Ostase se determinó a partir de muestras de suero procedentes de 17 mujeres posmenopáusicas sanas recogidas cada día durante un periodo de cinco días. El coeficiente de variación biológica promedio se calculó como 4,2 %. La variación analítica se basó en los datos de precisión intranalítica.

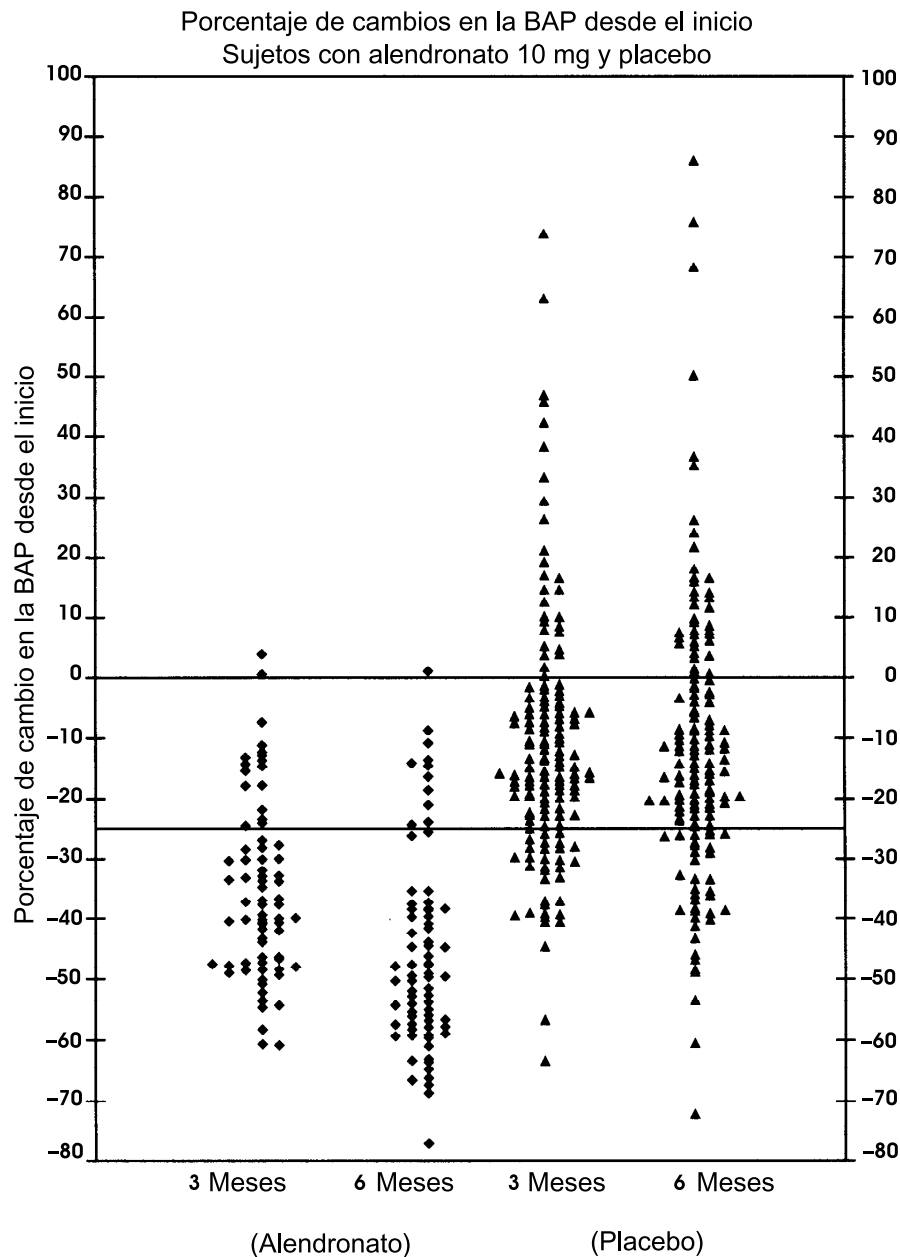
El porcentaje de cambio mínimo para BAP medida con el ensayo Ostase se calculó como 25 %. Por lo tanto, los cambios en las concentraciones de BAP en mujeres posmenopáusicas que excedan el 25 % se pueden atribuir a cambios en el remodelado óseo.

A continuación se presentan los porcentajes de cambio de BAP respecto de la línea basal en sujetos individuales. Se presentan datos tanto para las mujeres que recibieron placebo como para las que recibieron 10 mg de alendronato en los puntos de evaluación a los 3 y 6 meses. La línea horizontal en el punto cero representa la línea basal, y la línea horizontal en -25 % representa el porcentaje de cambio mínimo para la BAP medida por el ensayo Ostase. En el grupo que recibió 10 mg de alendronato, el 77,0 % (57/74) de las mujeres presentaba un descenso en la BAP desde la línea basal (tiempo 0) de un 25 % o mayor a los 3 meses, y el 85,1 % (63/74) de las mujeres presentaba un descenso en la BAP desde la línea basal de un 25 % o mayor en el nadir (6 meses). A los 24 meses, el 90,3 % (65/72) presentaba un descenso en la BAP del 25 % o mayor. En el grupo con placebo suplementado con calcio, el 75,7 % (112/148) de las mujeres presentaba un descenso en la BAP desde la línea basal (tiempo 0) inferior al 25 % (a los 6 meses). A los 24 meses, el 88,1 % (126/143) del grupo con placebo presentaba descensos en la BAP inferiores al 25 %. Estos datos se resumen adicionalmente en la tabla que figura a continuación. Esta tabla muestra el número de mujeres en los grupos tratado y con placebo (y el porcentaje de mujeres) que tenían descensos en la BAP desde la línea basal < 25 % ó > 25 % (a los 3 y 6 meses, respectivamente).

Tabla 2.0 Resumen de los porcentajes de cambio en BAP individuales desde la línea basal para mujeres que recibieron 10 mg de alendronato y placebo
Núm. de mujeres/Núm. total de mujeres

Porcentaje de cambio en BAP	3 meses		6 meses	
	Placebo n = 148	Alendronato n = 74	Placebo n = 148	Alendronato n = 74
Descenso 25 % o superior	33/148 (22,3 %)	57/74 (77,0 %)	36/148 (24,3 %)	63/74 (85,1 %)
Descenso menor del 25 %	115/148 (77,7 %)	17/74 (23,0 %)	112/148 (75,7 %)	11/74 (14,9 %)

En el grupo con 10 mg de alendronato, el descenso medio de BAP de 45,7 % desde la línea basal hasta los 6 meses fue seguido de un aumento medio en la DMO del 7,8 % a los 24 meses. A la inversa, el pequeño porcentaje de cambio desde la línea basal para la BAP a los 6 meses en el grupo con placebo suplementado con calcio (-11,3 %) estuvo acompañado por un ligero descenso en la DMO de -0,8 % a los 24 meses.



En resumen, se ha demostrado que:

1. Las concentraciones de BAP reflejan el aumento en el remodelado óseo asociado con la deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas.
2. Las concentraciones de BAP reflejan los cambios en el remodelado óseo que se producen como consecuencia de la terapia antiosteoporótica con alendronato en mujeres posmenopáusicas.
3. Los descensos clínicamente significativos en las concentraciones de BAP a los 3 y 6 meses indican cambios en el remodelado óseo. Una terapia efectiva con 10 mg de alendronato en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas está indicada por incrementos en la DMO a los 24 meses.
4. Un descenso en la BAP del 25 % o más desde la línea basal, medido por el ensayo Ostase, puede indicar cambios en el remodelado óseo que son consecuencia de la terapia antiosteoporótica.

En las mujeres que reciben terapia antiosteoporótica con alendronato y cuyos niveles de BAP no desciendan en un 25 % desde la línea basal en los primeros puntos de valoración se deben hacer nuevas pruebas en los últimos puntos de valoración. De las 11 mujeres que demostraron un descenso inferior al 25 % en la BAP entre la línea basal y los 6 meses, 9 de ellas acabaron mostrando descensos superiores al 25 % en la BAP entre la línea basal y los 24 meses. Todas estas mujeres respondieron con 10 mg de alendronato, según se determinó por los aumentos en la DMO. Las mujeres tratadas cuyos niveles de BAP no disminuyan en un 25 % desde la línea basal deben ser evaluadas por otros medios clínicos para determinar la eficacia del tratamiento.

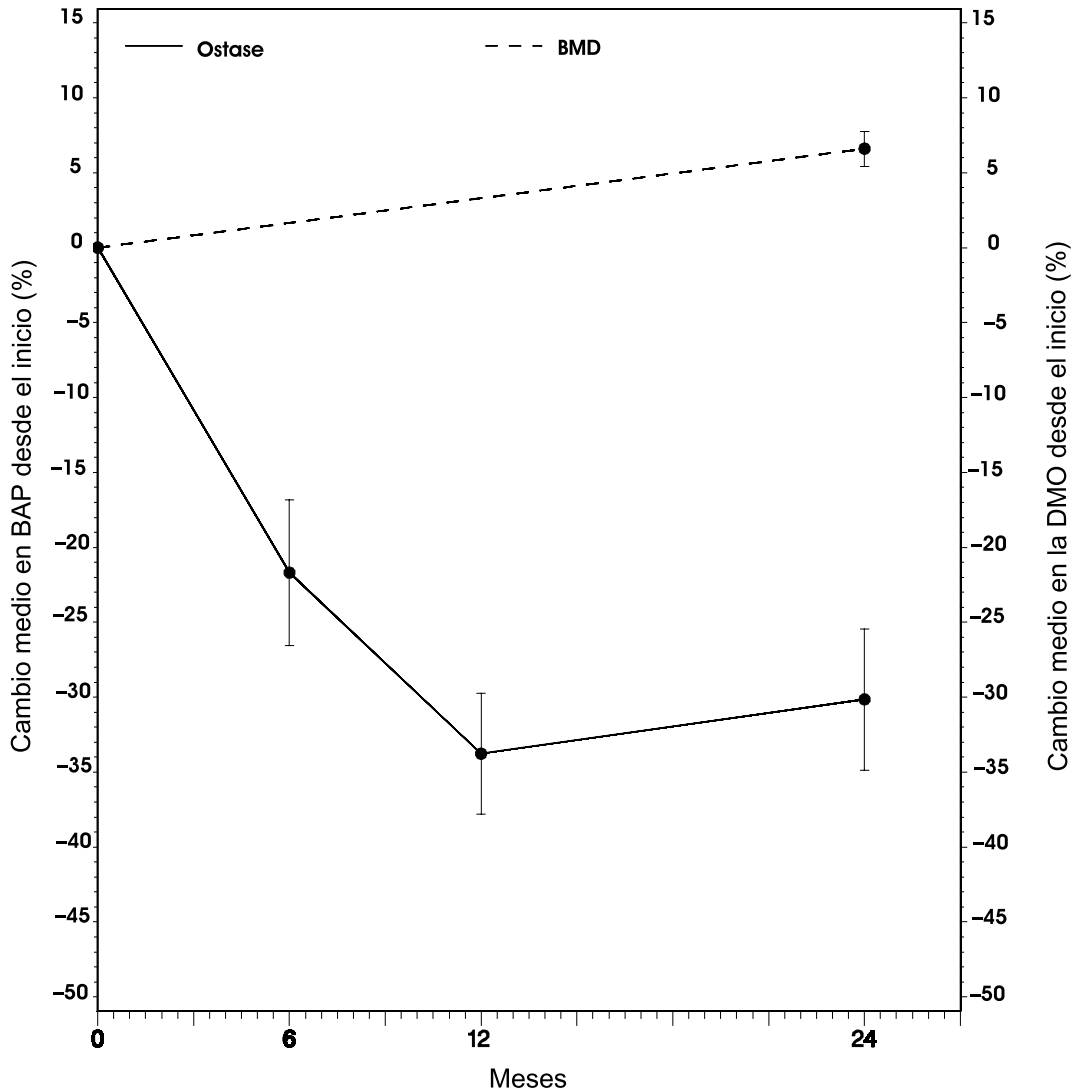
Mujeres posmenopáusicas - Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Además del estudio con bifosfonato antes descrito, se iniciaron otros estudios con el fin de demostrar la capacidad del ensayo Ostase para reflejar alteraciones en el remodelado óseo en respuesta a la terapia estrogénica.^{33,37} A continuación se presentan los datos procedentes de uno de los estudios. En este estudio, mujeres posmenopáusicas sanas y no histerectomizadas (n = 12), con edades comprendidas entre 65 y 75 años, recibieron terapia diaria con estrógenos/progestina (0,625 mg de Premarin y 2,5 mg de Provera) durante dos años. Además, seis mujeres sanas histerectomizadas recibieron únicamente estrógenos. La población total del estudio fue de 18 mujeres.

Utilizando el ensayo Ostase, se midió la ALP esquelética en la línea basal y a los 6, 12 y 24 meses. La DMO en la columna lumbar se evaluó en la línea basal y a los 24 meses.

En la figura que se presenta a continuación figuran el porcentaje de cambio medio desde la línea basal y las barras de error estándar para BAP (eje de ordenadas izquierdo) y para DMO (eje de ordenadas derecho) trazados en cada punto de valoración. En las mujeres tratadas con estrógenos, se observó un aumento del 6,6 % en la DMO en la columna lumbar respecto a la línea basal, lo que indica que la terapia estrogénica causó un efecto positivo en el hueso. Los datos que se presentan en la figura también muestran un descenso dependiente del tiempo en las concentraciones de BAP en el grupo tratado, que alcanzan un nadir a los 12 meses. Los descensos observados en las concentraciones de BAP en el grupo tratado con estrógenos, medidas por el ensayo Ostase, son significativamente diferentes de los valores de la línea basal ($p \leq 0,0001$) a los 6 meses y en todos los puntos de valoración posteriores (12 y 24 meses).

Grupo de datos tratados con estrógenos
 Porcentaje de cambio medio desde el inicio en BAP y DMO en la columna vertebral lumbar (± 1 DE) frente al tiempo



Los cambios en la BAP y los cambios en la DMO en este estudio concuerdan con los conocimientos actuales del remodelado óseo y del mecanismo de acción de las terapias antiosteoporóticas.^{5,38} Según estos resultados, se puede concluir que el descenso en las concentraciones de BAP medidas por el ensayo Ostase en las mujeres tratadas con estrógenos refleja cambios en el recambio óseo que son el resultado de la terapia antiosteoporótica.

Los resultados obtenidos con el ensayo Ostase deberán utilizarse solamente en conjunción con la información disponible de la evaluación clínica del paciente y de otros procedimientos diagnósticos. Aunque los resultados con Ostase en este ensayo se generaron con el ensayo Tandem-R Ostase, se ha demostrado una correlación de $r = 0,9895$ para el ensayo Access Ostase. La concentración de BAP en una muestra dada, determinada con ensayos diferentes, puede variar debido a diferencias en la metodología del ensayo. Durante el control de un paciente, lo ideal es que la metodología del ensayo sea consistente. Si es necesario cambiar de métodos de ensayo, puede ser necesario realizar pruebas adicionales para confirmar los valores.

NOTAS SOBRE EL PROCEDIMIENTO

LIMITACIONES

1. Las muestras pueden medirse con precisión en el rango analítico comprendido entre el límite de detección inferior 0,1 µg/L y el valor del calibrador de mayor concentración (aproximadamente 120 µg/L).
 - Si una muestra contiene una cantidad inferior al límite inferior de detección del ensayo, se deben informar los resultados como inferiores a ese valor (es decir, < 0,1 µg/L). Cuando se utilice el dispositivo de dilución incorporada del sistema Dxl, el sistema informará los resultados como inferiores a 102 µg/L.
 - Si una muestra contiene una cantidad superior al valor establecido del mayor calibrador Access Ostase Calibrator (S5), debe informarse del resultado como superior a ese valor (es decir, > 120 µg/L). O bien, diluya un volumen de muestra con 2, 4 ó 9 volúmenes del diluyente de muestras Access Sample Diluent A. Sin embargo, se aconseja diluir las muestras que contengan una cantidad de BAP superior a la del calibrador más elevado para que la muestra diluida dé un valor superior a 20 µg/L. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener instrucciones sobre la introducción de una dilución de la muestra en una solicitud de test. El sistema informa los resultados ajustados para la dilución.

El dispositivo de dilución incorporada del sistema Dxl automatiza el proceso de dilución utilizando un volumen de muestra con dos volúmenes de diluyente de muestras Access Sample Diluent A, permitiendo cuantificar las muestras hasta aproximadamente 360 µg/L. El sistema informará los resultados ajustados a la dilución.

2. En los ensayos en los que se utilizan anticuerpos existe la posibilidad de que se produzcan interferencias debido a la presencia de anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente. Los pacientes que hayan estado en contacto regularmente con animales o hayan recibido inmunoterapia o procedimientos diagnósticos con inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas pueden producir anticuerpos, p.ej. HAMA, que interfieren con los inmunoensayos. Además, otros anticuerpos heterófilos, como los anticuerpos anti-cabra humanos pueden estar presentes en las muestras de los pacientes.^{39,40}

Esos anticuerpos que crean interferencias pueden causar resultados erróneos. Evaluar cuidadosamente los resultados de los pacientes que se sospeche que puedan tener esos anticuerpos.

3. Los resultados del ensayo Access Ostase deben interpretarse a la luz del cuadro clínico total del paciente, incluidos: síntomas, historial clínico, datos de análisis adicionales y otros datos apropiados.
4. Se ha determinado la inmunoreactividad de ALP hepática en el ensayo Access Ostase: 100 U/L de actividad de ALP hepática dan un resultado de 2,5 a 5,8 µg/L en el ensayo Access Ostase. Las muestras séricas con elevaciones significativas de la actividad de ALP hepática pueden producir resultados elevados en el ensayo Access Ostase.
5. Los pacientes con trastornos metabólicos del hueso que tienen niveles bajos de actividad de la enfermedad pueden presentar niveles de BAP que estén dentro de los valores esperados en el ensayo Access Ostase.
6. Los resultados del ensayo Access Ostase deben utilizarse solamente en conjunción con la información disponible de la evaluación clínica del paciente y con resultados de otros procedimientos diagnósticos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar el ensayo Access Ostase como procedimiento de selección para detectar la presencia de osteoporosis en la población general. El ensayo Access Ostase tampoco se debe utilizar para valorar la tasa de formación de hueso o de remodelado óseo.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS

Se realizó una comparación de los valores de BAP utilizando los ensayos Access Ostase y Tandem-R Ostase. Se utilizaron 172 muestras de pacientes osteoporóticos y con enfermedad de Paget, con terapia y sin ella. Los resultados se analizaron con la regresión de Deming para determinar la correlación entre los dos ensayos

(n = 172; rango = 0,1 a 160 µg/L). El coeficiente de correlación (r) fue de 0,9895. La inclinación fue de 0,9756 (intervalo de confianza del 95 % = 0,9544 a 0,9973). La intersección y fue de 0,5987 (intervalo de confianza del 95 % = -1,2585 a 0,0470). El % de diferencia media de los dos grupos de muestras figura en la tabla siguiente.

Tabla 3.0 % de Diferencias medias entre Access Ostase y Tandem-R Ostase

Poblaciones	n (# pares)	% Diferencia media ^{†††}	Desviación estándar (%)
Osteoporosis	88	-5,96	12,37
Enfermedad de Paget	84	-7,01	14,25

^{†††} % Diferencia media = [(Access - Tandem) / (Access + Tandem / 2)] × 100.

RECUPERACIÓN DE DILUCIÓN (LINEALIDAD)

Se efectuó una dilución en serie de 10 muestras de suero con concentraciones elevadas de BAP con el Access Sample Diluent A y se ensayaron por cuadruplicado a diluciones múltiples. Las concentraciones de BAP observadas frente a las concentraciones esperadas se analizaron por regresión lineal. El porcentaje de recuperación media en este estudio fue del 92,2 % (rango = 78,1-106,1 %).

RECUPERACIÓN DE PICO

La adición de cuatro niveles diferentes de BAP a tres muestras de suero con concentraciones bajas de BAP han dado los siguientes datos:

Muestra 1 BAP Añadida (µg/L)	Concentración esperada (µg/L)	Concentración determinada (µg/L)	Recuperación (%)
Pura	(endógeno)	12,5	—
14,7	27,2	26,6	97,8
35,9	48,4	45,5	94,0
60,2	72,7	64,7	89,1
83,6	96,1	84,7	88,1

Muestra 2 BAP Añadida (µg/L)	Concentración esperada (µg/L)	Concentración determinada (µg/L)	Recuperación (%)
Pura	(endógeno)	11,1	—
13,5	24,6	23,7	96,4
33,7	44,7	42,1	94,2
62,4	73,5	64,2	87,3
91,6	102,7	85,9	83,6

Muestra 3 BAP Añadida (µg/L)	Concentración esperada (µg/L)	Concentración determinada (µg/L)	Recuperación (%)
Pura	(endógeno)	8,9	—
14,7	23,6	23,2	98,5
35,9	44,8	42,3	94,4

Muestra 3 BAP Añadida (µg/L)	Concentración esperada (µg/L)	Concentración determinada (µg/L)	Recuperación (%)
60,2	69,1	63,7	92,3
83,6	92,5	83,8	90,6

IMPRECISIÓN

La reproducibilidad se determinó para el Access Ostase QC y tres niveles de controles a base de suero realizando mediciones por duplicado en dos ensayos por día durante 10 días. Los datos se analizaron utilizando el análisis de varianza (ANOVA) y fueron los siguientes:

Control	Media total (n=20) (µg/L)	Intraensayo (%CV)	Interensayo (%CV)	Imprecisión total (%CV)
QC 1	10,0	1,9	4,4	4,8
QC 2	47,5	2,1	4,9	5,3
Suero Control A	7,9	1,7	3,4	3,8
Suero Control B	25,5	1,5	3,3	3,6
Suero Control C	86,9	2,6	5,9	6,4

ESPECIFICIDAD ANALÍTICA / INTERFERENCIAS

Interferentes

A continuación figuran las sustancias y las concentraciones más elevadas ensayadas con el ensayo Access Ostase. Las pruebas se basaron en la Directriz EP-7P del CLSI (Pruebas de interferencia en ensayos clínicos).

- La hemoglobina, ensayada a concentraciones de hasta 500 mg/dL, no interfiere con el ensayo Access Ostase.
- La bilirrubina, conjugada y no conjugada, ensayada a concentraciones de hasta 40 mg/dL y 20 mg/dL, respectivamente, no interfiere con el ensayo Access Ostase.
- Los triglicéridos, ensayados a concentraciones de hasta 2000 mg/dL, no interfieren con el ensayo Access Ostase.
- Las proteínas totales, ensayadas a concentraciones entre 3,0 y 15,6 g/dL, no interfieren con el ensayo Access Ostase.
- 100 U/L de ALP intestinal da un resultado de 1,8 µg/L en el ensayo Access Ostase.
- 100 U/L de actividad de la ALP placentaria producen un resultado de 0,3 µg/L en el ensayo Access Ostase.

Reactividad de la ALP hepática

La reactividad de la ALP hepática en el ensayo Access Ostase se determinó utilizando muestras séricas de pacientes con enfermedad hepática y muestras séricas de pacientes con enfermedad de Paget. Las muestras se seleccionaron por electroforesis, demostrándose que contenían > 95 % de ALP hepática o de BAP.

Para evaluar la actividad de la ALP hepática, se utilizaron dos métodos. El primer procedimiento, descrito por Moss y Whitby,⁴¹ utilizó un método de inactivación por calor que minimiza la contribución de la BAP endógena en las muestras con ALP hepática elevada. Utilizando este método, la actividad de 100 U/L de ALP hepática produjo un resultado de 2,5 a 5,8 µg/L en el ensayo Access Ostase.

El segundo procedimiento, descrito por Price y cols.,⁴² utilizó el método de la pendiente (ensayo Access Ostase frente a TAP total), sin pretratamiento de las muestras. En este estudio, la cuantificación mediante Access Ostase de las muestras de ALP hepática y BAP (eje de ordenadas) se trazó en un gráfico frente a la actividad de TAP total (eje de

abscisas) en cada muestra. A partir de los valores de la pendiente de las muestras de ALP hepática y BAP se determinó que:

- 100 U/L de actividad de ALP hepática producían un resultado de 5,5 µg/L en el ensayo Access Ostase; y
- 100 U/L de actividad de BAP producían un resultado de 37,5 µg/L en el ensayo Access Ostase.

Interferencias farmacológicas

Se añadieron diferentes concentraciones de fármacos a tres sueros agrupados independientes que contenían BAP y se ensayaron por cuadruplicado. A continuación figuran los fármacos y las concentraciones más altas analizadas. La prueba se basó en la Directriz EP-7P del CLSI (Pruebas de interferencia en ensayos clínicos).

acetaminofeno	35 mg/dL
alendronato	8 mg/dL
aspirina	50 mg/dL
calcitonina de salmón	112 UI/dL
calcio	40 mg/dL
estrógeno	10 mg/dL
etidronato	105 mg/dL
ibuprofeno	40 mg/dL
pamidronato	18 mg/dL
progesterona	25 mg/dL
residronato	6 mg/dL
raloxifeno	12 mg/dL
vitamina D	80 500 UI/dL

Estos fármacos, a las concentraciones más elevadas, no interfirieron con la recuperación de BAP de los sueros agrupados en el ensayo Access Ostase.

SENSIBILIDAD ANALÍTICA

El mínimo nivel detectable de BAP distinguible de cero (Access Ostase Calibrator S0) con un grado de confianza del 95 % es 0,1 µg/L. Este valor se determina procesando una curva de calibración completa de seis puntos, controles y 20 replicados de calibrador cero en ensayos múltiples. Se interpola el valor de la sensibilidad analítica a partir del punto de la curva que se encuentra a dos desviaciones estándar de la señal cero promedio medida del calibrador.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Para pacientes/usuarios/terceros de la Unión Europea y países con el mismo régimen normativo (Reglamento [UE] 2017/746 sobre dispositivos médicos para diagnóstico in vitro); si, durante el uso de este dispositivo o como resultado de su uso, se produjese un grave incidente, informe al fabricante o al personal autorizado y a su autoridad nacional.

Beckman Coulter, el logotipo estilizado y las marcas de productos y servicios de Beckman Coulter aquí mencionadas son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Beckman Coulter, Inc. en Estados Unidos y otros países.

Puede estar cubierto por una o más patentes. Véase www.beckmancoulter.com/patents.

HISTORIAL DE REVISIONES

Revisión A

Nueva publicación de las IFU de conformidad con el IVDR.

Revisión B

Traducciones añadidas.

Revisión C

Traducciones añadidas.

Revisión D

Se ha actualizado la declaración de la marca comercial ProClin.

Revisión E

Traducciones añadidas.

Revisión F

Se ha actualizado la sección «Para el uso».

LISTA DE SÍMBOLOS

El glosario de símbolos está disponible en beckmancoulter.com/techdocs (número de documento C02724).

REFERENCIAS

1. Riggs L. Causes of age-related bone loss and fractures, *Osteoporosis: Physiological Basis, Assessment, and Treatment*. Deluca HF and Mazess R, eds., Elsevier (New York), 1990, 7-16.
2. Status of Research in Osteoporosis. *Osteoporosis Research, Education and Health Promotion*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
3. Canalis E. Regulation of bone remodeling, *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Favus MJ, ed., Raven Press (New York), 1993, 33-37.
4. Kleerekoper M and Avioli LV. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis, *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Favus MJ, ed., Raven Press (New York), 1993, 223-229.
5. Lindsay R. *Osteoporosis. A Guide to Diagnosis, Prevention, and Treatment*. Raven Press (New York), 1992, 1-39.
6. Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover. *Endocrine Reviews* 9: 1998, 437-448.
7. Whyte MP. Alkaline phosphatase and the measurement of bone formation, *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Potts JT and Frame B, eds., 1983, 120-125.
8. Garnero P and Delmas P. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77: 1046-1053.
9. Cooper EH, Whelan P, and Purves D. Bone alkaline phosphatase and prostate-specific antigen in the monitoring of prostate cancer. *The Prostate* 1994, 25: 236-242.
10. Van Straalen JP, Sanders E, Prummel MF, and Sanders GTB. Bone alkaline phosphatase as indicator of bone formation. *Clin Chim Acta* 1991, 201: 27-33.
11. Merkow RL and Lane JM. Metabolic bone disease and Paget's disease in the elderly: II. Paget's Disease. *Clin Rheum Dis* 1986, 12: 70.
12. Singer FR, Bone HG, Hosking DJ, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, Siris ES. Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 99(12):4408-4422. doi:10.1210/jc.2014-2910
13. Lindsay R. Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis, *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management*. Riggs L and Melton LJ, eds., Raven Press (New York), 1988, 333-358.
14. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Archives of Osteoporosis*. 2013; 8(1-2). doi:10.1007/s11657-013-0136-1
15. Peck W. The pathogenesis of postmenopausal osteoporosis, *Osteoporosis: Physiological Basis, Assessment and Treatment*. Deluca HF and Mazess R, eds., Elsevier (New York), 1990, 3-6.
16. Christiansen C. Osteoporosis: Diagnosis and management today. *Bone* 1995, 17: 513S-516S.
17. Turner R, Riggs B and Spelsberg T. Skeletal effects of estrogen. *Endocrine Reviews* 1994, 15: 275-300.
18. Kanis J. Pathogenesis of osteoporosis and fracture, *Osteoporosis*. London: Blackwell Science Ltd.; 1994, 22-55.

19. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N. 129. Osteoporosis. *Obstet Gynecol.* 2012 Sep;120(3):718-34. doi: 10.1097/AOG.0b013e31826dc446. PMID: 22914492.
20. Delmas P. Biochemical markers of bone turnover. Methodology and clinical use in osteoporosis. *Am J Med* 1991, 91: 59S-63S.
21. Duda RJ, O'Brien JF, Katzman JA, Peterson JM, Mann KG, and Riggs BL. Concurrent assays of circulating bone gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J Clin Endocrin Metab* 1988, 66: 951-957.
22. Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, Marcus R, Emkey RD, Santora AC. Use of Bone Alkaline Phosphatase to Monitor Alendronate Therapy in Individual Postmenopausal Osteoporotic Women. *Clinical Chemistry.* 1999; 45(7):1009–1017. doi:10.1093/clinchem/45.7.1009
23. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y . European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International.* 2019; 30(1):3–44. doi:10.1007/s00198-018-4704-5
24. Hill CS and Wolfert RL. The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta* 1989, 186:315-320.
25. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, GP44-A4. 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute.
26. World Health Organization. (2002). Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations (WHO Standard No. WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2).
27. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC \Rightarrow QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
28. Panigrahi K, Delmas PD, Singer F, Ryan W, Reiss O, Fisher R, Miller PD, Mizrahi I, Darte C, Kress BC. Characteristics of a two-site immunoradiometric assay for human skeletal alkaline phosphatase in serum. *Clinical Chemistry.* 1994; 40(5):822–828. doi:10.1093/clinchem/40.5.822
29. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N and Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990, 323: 878-883.
30. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, and Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995, 98: 331-335.
31. Garner P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, and Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrin Metab* 79:1693-1700, 1994.
32. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Plezia K, Santora AC, Yates AJ and Yuan W. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 18:141-150, 1996.
33. Overgaard K, Alexandersen P, Riis BJ and Christiansen C. Evaluation of a new commercial IRMA for bone-specific alkaline phosphatase during treatment with hormone replacement therapy and calcitonin. *Clin Chem* 42:973-974,1996.
34. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriquez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ and Karpf DB. For the

Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995, 333: 1437-1443.

35. Soletormos G, Schioler V, Nielsen D, Skovsgaard T, and Dombernowsky P. Interpretation of results for tumor markers on the basis of analytical imprecision and biological variation. *Clin Chem* 10:2077-2083, 1993.
36. Blumsohn A, Hannon RA, Al-Dehaimi AW, and Eastell R. Short-term intraindividual variability of markers of bone turnover in healthy adults. *J Bone Min Res* 9:S153, 1994.
37. Raisz L, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, Shoukri K and Smith J. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab* 81:37-43, 1996.
38. Kanis J. Treatment of generalized osteoporosis with inhibitors of bone resorption, *Osteoporosis*. London: Blackwell Science Ltd.; pp. 168-195, 1994.
39. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. *Clin Chem* 2000; 46: 1037-1038.
40. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002; 48: 613 - 621.
41. Moss D and Whitby L. A simplified heat-inactivation method for investigating alkaline phosphatase isoenzymes in serum. *Clin Chim Acta* 61:63, 1975.
42. Price C, Mitchell C, Moriarty J, Gray M and Noonan K. Mass versus activity of an immunometric assay for bone alkaline phosphatase in serum. *Ann Clin Biochem* 32:405, 1995.

EC REP Beckman Coulter Ireland Inc., Lismeehan, O'Callaghan's Mills, Co. Clare, Ireland +(353) (0) 65 683 1100



Beckman Coulter, Inc., 250 S. Kraemer Blvd., Brea, CA 92821 U.S.A.
+(1) 800-854-3633
www.beckmancoulter.com