



# Pruebas diagnósticas en salud femenina

En 1990, el *National Institute of Health* de Estados Unidos creó un departamento encargado de la investigación de la salud femenina para incrementar la información sobre las características sanitarias y necesidades particulares del género.<sup>1</sup>



Las **investigaciones apuntan a que el género es un factor importante** al considerar el bienestar y la progresión de diversas enfermedades.

**Analizar y clasificar** estas diferencias **es clave para el avance de la medicina personalizada en hombres y mujeres.**<sup>2</sup>

Actualmente, los asuntos más relevantes en la investigación médica de la salud de la mujer son<sup>1</sup>:

- Mejorar e incrementar la información acerca de las diferencias por sexo en la investigación biomédica y conductual.
- Incorporar los hallazgos de las diferencias por sexo en el diseño de nuevas tecnologías, dispositivos médicos y fármacos terapéuticos.
- Actualizar las herramientas de prevención, diagnóstico y terapéuticas para niñas y mujeres.
- Desarrollar alianzas estratégicas para aumentar el efecto en la investigación de la salud de la mujer.
- Lograr un claro y amplio entendimiento de los desafíos en el área de salud de la mujer mediante una comunicación estratégica con diversas audiencias.
- Emplear estrategias innovadoras para crear una fuerza de trabajo en el área de salud de la mujer que sea diversa, bien entrenada y activa.

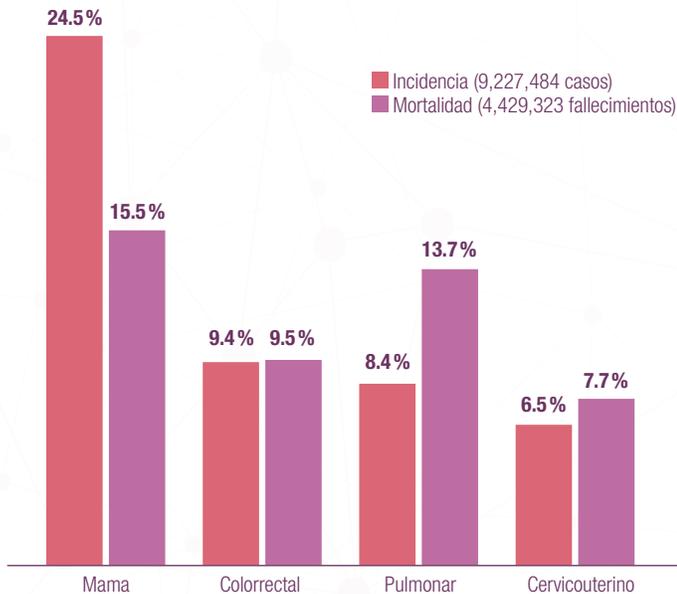
**Cada etapa en la vida de la mujer tiene necesidades médicas diferentes.**



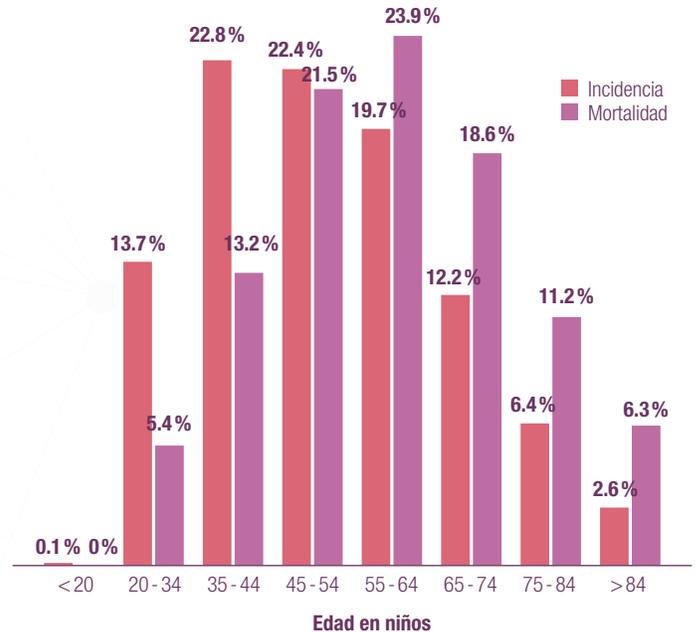
## Cáncer cervicouterino

Es el **crecimiento anormal de células en el recubrimiento del cérvix**, desde donde puede migrar a la vagina o regiones distantes como los ganglios linfáticos, pulmones o hígado. **Casi todos los casos de cáncer cervical son causados por la infección del virus del papiloma humano (VPH).**<sup>3,4</sup>

Incidencia y mortalidad a nivel mundial de los principales tipos de cáncer en mujeres en 2020



Estadísticas del cáncer cervicouterino por edad en Estados Unidos<sup>5</sup>



Hay más de **200 tipos** de diferentes del virus

**40** pueden infectar los genitales y **15** tipos están fuertemente asociados a cáncer cervical.<sup>3,4</sup>



La principal vía de contagio del VPH es el contacto sexual.

**1** de cada **4** personas

se infecta con por lo menos un tipo de este virus en su vida.



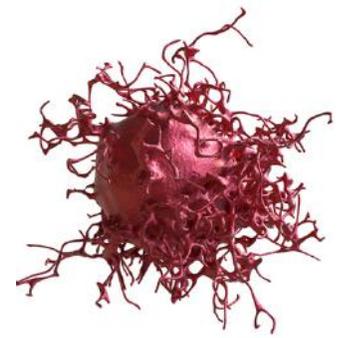
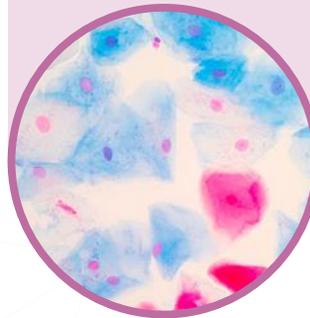
En la mayoría de los casos el sistema inmune lo elimina en un período de seis meses a dos años. Sin embargo, en algunas mujeres la infección permanece, lo cual incrementa el riesgo de presentar alteraciones en el cérvix que, con el tiempo pueden convertirse en cáncer cervicouterino.<sup>3,6</sup>

El **Papanicolau es una prueba citológica** en la que se recolectan células de la superficie del cérvix mediante raspado; posteriormente son esparcidas y fijadas en un portaobjetos para evaluar si las células presentan alteraciones. Una variación es la citología líquida, donde la muestra es colocada en viales con líquido para su posterior análisis.<sup>7</sup>

Aunque la evaluación citológica ha sido el principal método de cribado por su alta especificidad, tiene baja reproducibilidad. **Fluidos como la sangre y moco pueden afectar la muestra; asimismo, una mala fijación y distribución de las células puede dificultar la interpretación; por ello, se requiere personal calificado para realizar la prueba.**<sup>6</sup>

**En 1983 se estableció la relación entre el VPH y el cáncer cervicouterino**, ahí surge el interés en las pruebas moleculares para detectar el virus.

Desde el desarrollo de la prueba de **Papanicolau y la implementación de programas de cribado, la incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino han disminuido.**<sup>7</sup>



# 40

en mayor **incidencia y mortalidad.**<sup>3,4</sup>

Las **pruebas basadas en el VPH detectan la presencia de ADN o ARN viral** en una muestra de células cervicales, por lo que **no dependen de una interpretación morfológica**. Estas pruebas permiten indicar si el virus está presente e identificar la variante o variantes.<sup>7</sup>

Un ejemplo de estas pruebas basadas en VPH es **el sistema COBAS**, que por medio de PCR en tiempo real **identifica distintas variantes del virus**. Este tipo de pruebas tienen alta sensibilidad, reproducibilidad y alto valor negativo predictivo; **la muestra es de fácil manejo**, por lo que inclusive la paciente misma puede tomar su muestra.<sup>6,7</sup>

La tendencia actual es favorecer el uso de pruebas basadas en el VPH como punto de partida porque permiten identificar la infección viral en lugar del inicio de la enfermedad. De ser positiva, se recomienda el uso de pruebas citológicas; dependiendo del resultado se debe realizar una colposcopia. Este enfoque facilita la identificación temprana de infecciones y alteraciones, seguimiento y atención de las pacientes.<sup>7</sup>



# Infertilidad

**La infertilidad es la incapacidad de concebir** después de mantener relaciones sin un método anticonceptivo durante un año.

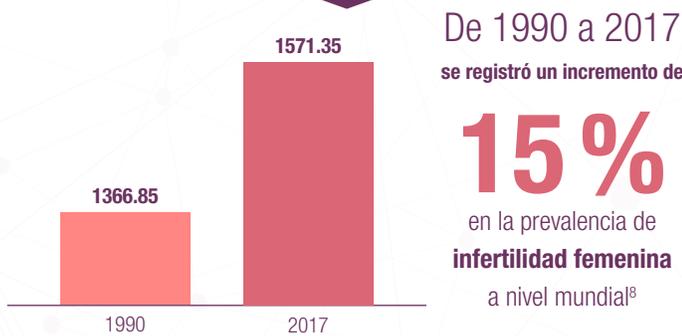


Es un asunto prioritario de salud pública, de consecuencias negativas como estrés psicológico, estigmatización social, conflictos maritales y se asocia con mayor riesgo de enfermedades crónicas.<sup>8</sup>

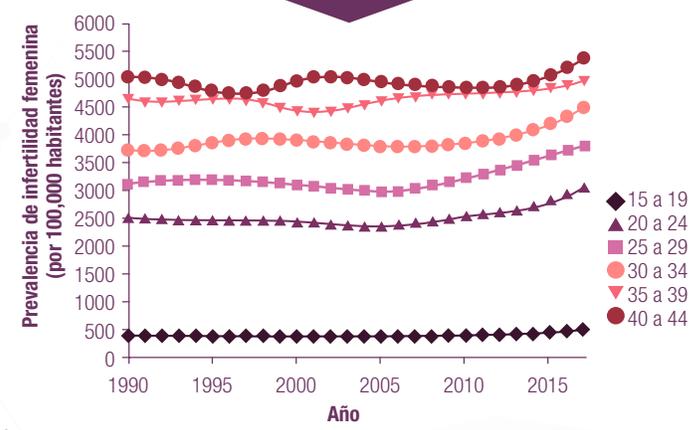
A nivel global, **se estima que la infertilidad afecta al 15% de parejas en edad reproductiva**. Se divide en dos tipos<sup>8</sup>:

<b>Primaria</b>	Incapacidad de una mujer de dar a luz a un infante vivo
<b>Secundaria</b>	Incapacidad de una mujer de dar a luz a un infante vivo, cuando previamente había concebido exitosamente

Prevalencia estandarizada de la infertilidad femenina a nivel global (por 100,000 habitantes)



Prevalencia de infertilidad femenina por grupos de edad de 1990 a 2017<sup>8</sup>



La reserva ovárica define la cantidad y calidad de folículos primordiales que dan lugar a los óvulos. Una baja de ésta es una causa considerable de infertilidad y limita el éxito de su tratamiento.<sup>9</sup>

Las mujeres tienen un número finito de células germinales, cuyo máximo se ha calculado entre 6 a 7 millones de células durante la semana 20 de gestación. A partir de ese momento, y **a lo largo de su vida reproductiva, un proceso irreversible disminuye la cantidad de células germinales. La fertilidad llega a su punto máximo antes de los treinta años** y después se reduce gradualmente, ya que **la cantidad de folículos primordiales disminuye por la ovulación, pero principalmente por la atresia folicular**, el proceso de degeneración y reabsorción de los folículos.<sup>9</sup>



El recuento de folículos antrales y la cuantificación de la hormona antimülleriana (AMH) son los biomarcadores más sensibles de la reserva ovárica. Estos han permitido evaluar y predecir el espectro de la respuesta ovárica ante la estimulación con gran precisión. El criterio de Bologna establecido en 2011 recomienda que para el diagnóstico de una baja reserva ovárica se confirmen dos de las siguientes tres condiciones<sup>9</sup>:

- Edad igual o mayor a 40 años u otro factor de riesgo (endometrioma, infecciones pélvicas o historial de cirugía en ovarios).
- Resultado de tres o menos óvulos con un protocolo convencional de estimulación.
- Un recuento de folículos antrales entre 5 y 7 o una concentración de AMH de 0.5 a 1.1 ng/ml.



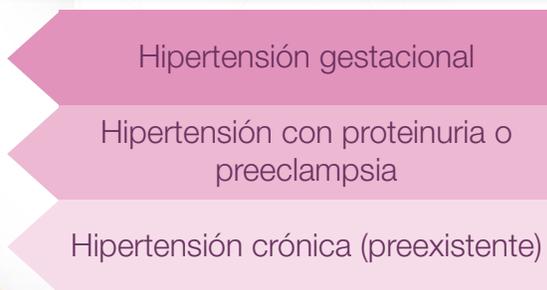
La cuantificación de AMH<sup>9,10</sup>:

- se usa ampliamente para predecir el potencial de fertilidad y, así, guiar las estrategias reproductivas.
- se relaciona con el recuento de folículos antrales;
- se realiza por inmunoensayos manuales que requieren tiempo y personal adecuadamente entrenado; los resultados están sujetos a variabilidad por el manejo técnico.

Ahora **se han desarrollado sistemas automatizados más precisos, como el inmunoensayo electroquimioluminiscente Elecsys**. Evaluaciones analíticas bajo condiciones rutinarias encontraron que este sistema automatizado tiene alta precisión, linealidad, sensibilidad y alta relación con métodos manuales.<sup>10</sup>

## Preeclampsia

Los **trastornos hipertensivos del embarazo son una causa fundamental de mortalidad**. Se pueden clasificar en<sup>11</sup>:



**La preeclampsia favorece la presencia de comorbilidades.** Por cada mujer que fallece por esta causa, cerca de 20 sufren una comorbilidad severa.<sup>11</sup>





La presentación clínica de la preeclampsia es heterogénea, lo que dificulta su diagnóstico oportuno y la identificación de casos atípicos. **Tradicionalmente, el diagnóstico depende de la cuantificación de presión y de la proteinuria;** sin embargo, **estos parámetros son imprecisos y tienen un bajo valor predictivo de la progresión de la enfermedad y de los eventos adversos.**<sup>13</sup>

Los factores angiogénicos son relevantes en la patología de la preeclampsia.<sup>13</sup>

**Las mujeres embarazadas con esta enfermedad tienen mayor concentración de la cinasa de tirosina soluble** similar al FMS (sFit-1) y menor concentración del factor de crecimiento placentario (PIGF).

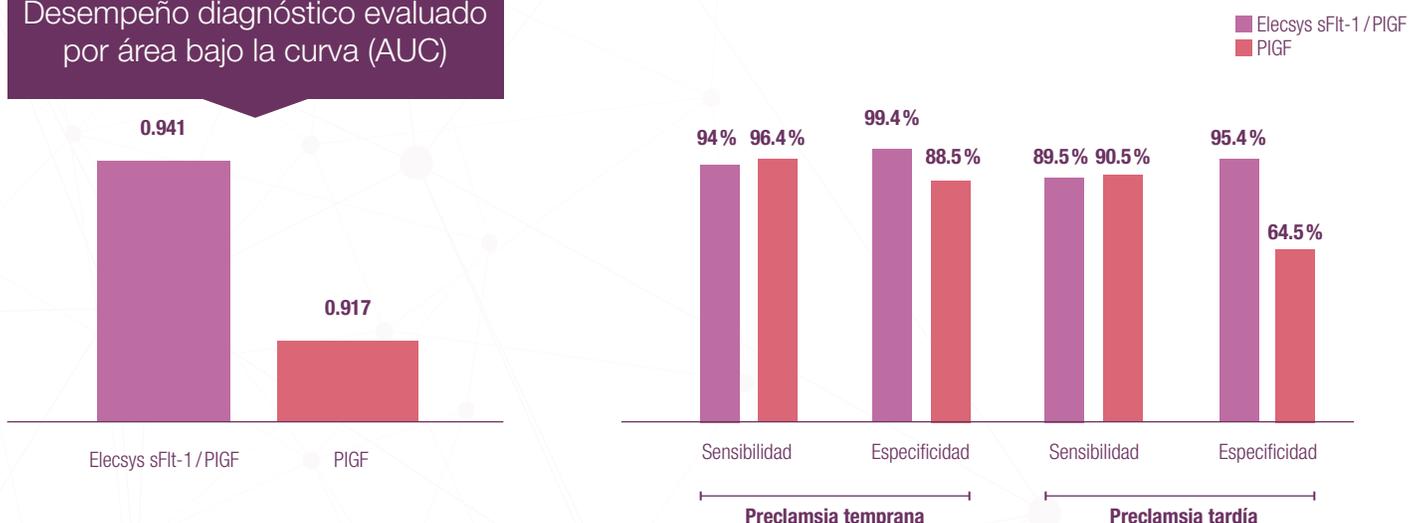
El incremento de sFit-1 en circulación inicia 5 semanas antes de la preeclampsia, junto con un menor valor de PIGF y del factor de crecimiento vascular endotelial.

Los niveles de factores angiogénicos pueden actuar como biomarcadores para el diagnóstico de la preeclampsia.<sup>13</sup>



**Los inmunoensayos han permitido utilizar la cuantificación de sFit-1 y PIGF en el diagnóstico de la preeclampsia, por lo que se ha buscado mejorar su eficiencia y se les ha automatizado completamente.** Un estudio prospectivo con 178 casos de preeclampsia y 391 controles comparó el sistema automatizado Elecsys (que evalúa la tasa de sFit-1/PIGF) con un inmunoensayo que sólo examina PIGF. Se encontró que el sistema Elecsys fue de mayor utilidad diagnóstica para el manejo clínico de mujeres embarazadas con preeclampsia o síndrome HELLP.<sup>13</sup>

Desempeño diagnóstico evaluado por área bajo la curva (AUC)



## Trastornos cromosomales

Son causados por cambios en el número de cromosomas (aneuploidía) o en su estructura, usualmente durante la formación de los gametos o poco después de la fertilización.<sup>14</sup>

### Se denominan

**monosomía**  
si falta uno de los cromosomas de un par

**trisonomía**  
por tener más de dos cromosomas

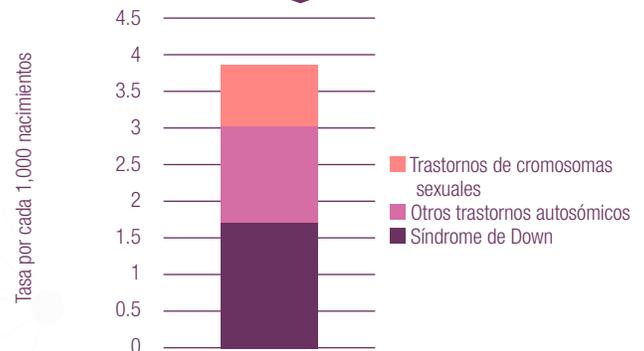
Las alteraciones estructurales pueden ser duplicaciones, traslocaciones, inversiones o deleciones de regiones genéticas. Estos cambios pueden afectar los cromosomas sexuales o autosómicos.<sup>14</sup>



**La mayoría de los trastornos autosómicos puede ocasionar el fallecimiento antes de los 5 años** de edad o discapacidad en diferentes dominios. En casos de síndrome de Down, existe un sistema de cuidado que ha permitido disminuir significativamente su tasa de fallecimiento antes de los 5 años.<sup>14</sup>

Los **trastornos de cromosomas sexuales tienen menor efecto en la supervivencia, pero pueden causar infertilidad y malformaciones congénitas**, así como afectaciones psicológicas y del neurodesarrollo.<sup>14</sup>

### Prevalencia mundial de trastornos cromosomales al nacimiento (2010 - 2014)<sup>14</sup>



El ADN libre de células (*cell-free DNA* o cfDNA) se refiere a los pequeños fragmentos de ADN en plasma o en otros fluidos. Éstos se liberan por distintos procesos celulares como apoptosis, necrosis o secreción de micropartículas. En el plasma de las mujeres embarazadas, este cfDNA proviene de las células maternas y de los trofoblastos del feto. Este material genético permite llevar a cabo pruebas prenatales no invasivas.<sup>15</sup>

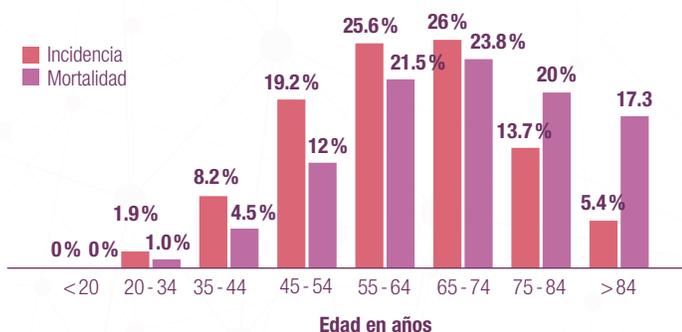
Las pruebas prenatales no invasivas emplean secuenciación de segunda generación para contar la representación proporcional de cada cromosoma en el cfDNA. En una mujer no embarazada, el cfDNA refleja su cariotipo. Si en una mujer embarazada hay una desviación del perfil cromosómico esperado, ello puede indicar un exceso o deficiencia de fragmentos de un cromosoma en particular, lo que sugiere la presencia de monosomía o trisomía fetal.<sup>15</sup>

El análisis del cfDNA, además de evaluar la presencia de aneuploidía, puede detectar microdeleciones. Para que este análisis sea confiable, el parámetro de fracción fetal es relevante porque describe el porcentaje del cfDNA fetal presente en el total de cfDNA materno. Es una medida que sirve de control de calidad de la muestra y de confianza estadística en el análisis. El valor mínimo varía de acuerdo con el tipo de ensayo, pero de típicamente oscila entre 2% y 4%.<sup>15</sup>

## Cáncer de mama

**El cáncer de mama (CaM) es el crecimiento invasivo de células anormales en los lóbulos o ductos que forman la mama.** Actualmente, es el cáncer de mayor incidencia y mortalidad en las mujeres en todo el mundo.<sup>5,16</sup>

### Estadísticas del cáncer de mama por edad en Estados Unidos<sup>16</sup>



**El CaM es una enfermedad heterogénea, tanto a nivel histológico como molecular.**<sup>17</sup>

**El tratamiento depende, en buena medida, del perfil de biomarcadores.** El receptor de estrógenos (ER, *estrogen receptor*) fue el primer biomarcador en ser identificado y el más prevalente, ya que el 80% de todos los casos es positivo a él. El receptor de progesterona (PR, *progesterone receptor*) es crítico para el desarrollo lóbulo-alveolar y regula la morfogénesis ductal. La sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) está asociado con una proliferación excesiva e inestabilidad genética, así como con mayor resistencia a la terapia endócrina. La combinación de la expresión de estos marcadores afecta el pronóstico y estrategia terapéutica. Con base en estos biomarcadores el cáncer de mama se cataloga en diferentes subtipos<sup>17</sup>:

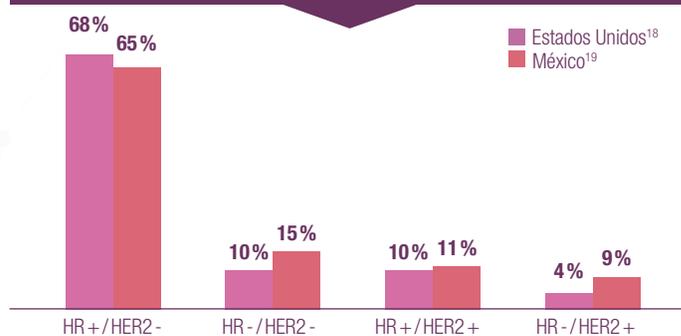
**Luminal A:**  
ER+ y PR+ / HER2-

**Luminal B:**  
ER+ y/o PR+ / HER2+

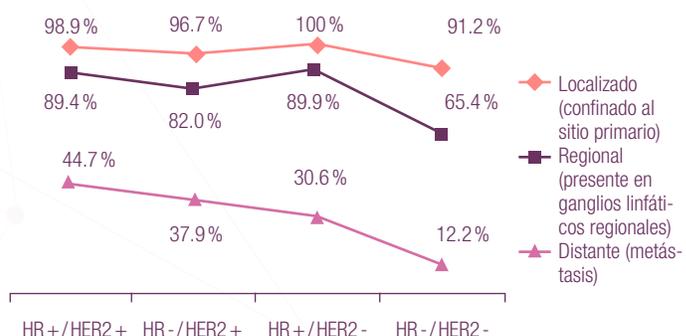
**HER2:**  
ER- y PR- / HER2+

**Triple negativo:**  
ER- y PR- / HER2-

### Incidencia del cáncer de mama por subtipo molecular



### Supervivencia a los 5 años por tipo molecular y grado en Estados Unidos<sup>18</sup>



Para la aplicación efectiva de la terapia sistémica, además de considerar la expresión de los receptores hormonales y HER2, se toma en cuenta la cuantificación de Ki67, un marcador de proliferación celular asociado con la severidad tumoral. Además, la *Federal Drug Administration* ha aprobado otros marcadores como los antígenos cancerígenos (CA) 15-3, 27-29.<sup>19</sup>

En el CaM no sólo se usan determinadas proteínas para pronosticar la progresión y determinar el mejor tratamiento. El análisis de células tumorales circulantes (las que se encuentran en fluidos) permiten monitorear la metástasis. Además, alteraciones en diversos genes pueden predisponer al CaM, por lo que obtener un perfil genético puede proporcionar una ventaja en la detección y tratamiento temprano del CaM.<sup>17</sup> Sistemas como FoundationOne CDx permiten evaluar mutaciones y rearrreglos genéticos en cientos de genes asociados a la proliferación tumoral mediante muestras fijadas en parafina.

## Osteoporosis

**La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica,** caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. **Se manifiesta clínicamente a través de fracturas.**<sup>20</sup>



**1 de cada 3 mujeres**



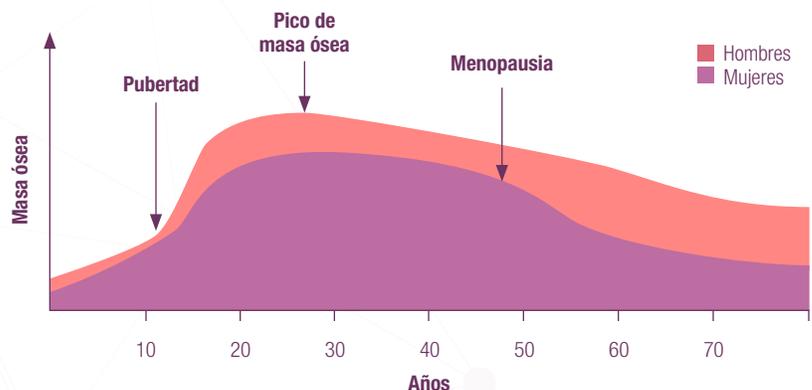
**1 de cada 5 hombres**

**mayores de 50 años** sufrirán algún tipo de **fractura, que puede causar discapacidad, dolor,** favorecer otras enfermedades e incrementar su mortalidad.<sup>20</sup>



El sistema óseo es un sistema dinámico donde interactúan células, vasos sanguíneos, proteínas y minerales. El tamaño del esqueleto y la cantidad de hueso que contiene cambia significativamente a lo largo del tiempo. El máximo de masa ósea se alcanza a mediados de la segunda década de vida. Posteriormente, en los hombres baja gradualmente, pero en las mujeres la disminución se acelera durante varios años después de la menopausia.<sup>21</sup>

### Masa ósea a lo largo del ciclo de la vida



El envejecimiento de la población a nivel global y el aumento en la expectativa de vida hacen necesario considerar mejores formas de prevenir, diagnosticar y tratar condiciones como **la osteoporosis porque afectan notablemente a los adultos mayores.**<sup>21</sup>



Una vez que el máximo de masa ósea se ha alcanzado, la integridad estructural del hueso se mantiene por un proceso conocido como remodelado, donde las células óseas reabsorben y forman el hueso. **De esta forma, la mayor parte del esqueleto adulto se reemplaza alrededor de cada 10 años.**<sup>21</sup>

La osteoporosis no suele ser diagnosticada a tiempo, y la mayoría de pacientes con fracturas por fragilidad no es tratada con fármacos específicos. **El diagnóstico se realiza por la cuantificación de la densidad mineral ósea mediante absorciometría de rayos X de doble energía.**

Por mucho tiempo se han estudiado los biomarcadores del remodelado óseo y se han encontrado marcadores de formación —como el propéptido N-terminal de procolágeno tipo I (PINP)— y marcadores de reabsorción —como el telopéptido C-terminal de colágeno tipo I (CTX-I)—. Aunque estos biomarcadores han sido usados ampliamente en los ensayos clínicos, no se usan mucho en la práctica clínica, ya que hay una gran variabilidad entre los distintos laboratorios, así como entre sujetos.<sup>21,22</sup>

La *International Osteoporosis Foundation* y la *International Federation of Clinical Chemistry* han planteado la importancia de la cuantificación y estandarización de métodos para medir PINP y CTX-I y para así evaluar el remodelado óseo e identificar de forma temprana la osteoporosis.<sup>22</sup> Por tanto, se han desarrollado paneles del metabolismo óseo estandarizados para cuantificar CTX-I, PINP, vitamina D, la hormona paratiroidea, y la osteocalcina.



## Conclusiones

A lo largo de su vida, las mujeres tienen necesidades particulares referentes a su salud. Enfermedades como el cáncer cervicouterino o el cáncer de mama tienen una tasa de mortalidad alta, los problemas de infertilidad pueden tener un efecto negativo en su bienestar y durante el embarazo, condiciones como la preeclampsia pueden ser de alto riesgo. Posteriormente, patologías como la osteoporosis incrementan el riesgo de fracturas que pueden disminuir su calidad de vida de forma considerable.

Por lo tanto, contar con herramientas para lograr un diagnóstico temprano de estas y otras enfermedades es relevante para la mujer y para los sistemas de salud. Existen distintos biomarcadores moleculares que no sólo facilitan el diagnóstico, sino que pueden ayudar a definir el tratamiento y a evaluar la tasa de respuesta. La identificación y validación de biomarcadores es un área relevante en constante desarrollo.

La efectividad de estos biomarcadores en la práctica clínica depende de varios factores: el estado de la muestra, el tipo de reactivos, la habilidad del laboratorista clínico y la condición de los equipos. Existe una tendencia actual a la automatización de los ensayos clínicos que es de gran beneficio para todos, ya que mejora la administración de recursos clínicos, disminuye el tiempo en que se obtienen los resultados, reduce la variabilidad y permite tener disponibles un mayor número de ensayos. De esta forma, es posible hacer más eficiente la obtención de información relevante para el cuidado de la salud.

Las áreas de cuidado de la salud de la mujer tienen que considerar las distintas enfermedades y su prevalencia de acuerdo con la edad. Actualmente, los sistemas de salud deben ser eficientes y contar con recursos suficientes. Ello es más relevante en el área de diagnóstico, donde se requiere manejar un gran número de muestras y proporcionar resultados certeros en el menor tiempo posible. En consecuencia, se han desarrollado sistemas automatizados que pueden integrar distintos ensayos clínicos, aprovechar al máximo las muestras y disminuir la variabilidad. Al unir esta gran capacidad de procesamiento clínico con la facilidad de transmitir la información a distintos puntos de cuidado se mejora el flujo de información para beneficiar la salud de los pacientes.<sup>23</sup>

## Bibliografía

1. Research on Women's Health and NIH Support for Research on Women's Health. Report of the Advisory Committee on Research on Women's Health, Fiscal Years 2013–2014. Office of Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Available from URL: <https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/2-ORWH-ACRWH-Biennial-Report-FY13-14.pdf>
2. National Institutes of Health. Office of Research on Women's Health. What Is Women's Health Research? Available from URL: <https://orwh.od.nih.gov/research/funded-research-and-programs/what-womens-health-research> [retrieved on June 28th, 2021].
3. Cancer Council. Understanding Cervical Cancer. A guide for people with cancer, their families and friends. Edition September 2019. Available from URL: <https://www.cancer.org.au/assets/pdf/understanding-cervical-cancer-booklet> [retrieved on June 28th, 2021].
4. Chrysostomou AC, Kostrikis LG. Methodologies of primary HPV testing currently applied for cervical cancer screening. *Life (Basel)*. 2020;10(11):290.
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020. Available from URL: <file:///C:/Users/Gaby/Downloads/4%20-%20GLOBOCAN%20CaCu%202020.pdf> [retrieved on June 28th, 2021].
6. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: Recommendations Report. Ottawa: CADTH; 2019 Mar. (CADTH Optimal Use Report; vol. 7, no. 1c).
7. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. Available from URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> consultado el 28 de junio de 2021. [retrieved on June 28th, 2021].
8. Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: Results from a global burden of disease study. *Aging (Albany NY)*. 2019 Dec 2;11(23):10952–91.
9. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):63–9.
10. Anckaert E, Öktem M, Thies A, Cohen-Bacrie M, Daan NM, Schiettecatte J, *et al*. Multicenter analytical performance evaluation of a fully automated anti-Müllerian hormone assay and reference interval determination. *Clin Biochem*. 2016;49(3):260–7.
11. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1–7.
12. Our World in Data. Max Roser and Hannah Ritchie. Maternal Mortality [Internet]. Available from URL: <https://ourworldindata.org/maternal-mortality> . [retrieved on June 28th, 2021]
13. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, *et al*. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PIGF ratio versus PIGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):295–305.
14. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Gibbons S, Lawn JE, Mastroiacovo P, *et al*. Chromosomal disorders: Estimating baseline birth prevalence and pregnancy outcomes worldwide. *J Community Genet*. 2018;9(4):377–386.
15. Hui L, Bianchi DW. Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: What clinicians need to know. *Prenat Diagn*. 2020;40(2):155–163.
16. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Available from URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> [retrieved on June 28th, 2021]
17. Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced approaches to breast cancer classification and diagnosis. *Front Pharmacol*. 2021;11:632079.
18. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Available from URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> [retrieved on June 28th, 2021]
19. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir*. 2017, 85(3):201–7
20. Kerschman-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(1–2):22–7.

- 
- 21.** Cooper C, Ferrari S. IOF Compendium of Osteoporosis. 2nd Edition. 25 September 2019. Available from URL: <http://www.worldosteoporosisday.org/sites/default/WOD-2019/resources/compendium/2019-IOF-Compendium-of-Osteoporosis-WEB.pdf> [retrieved on June 28th, 2021]
  - 22.** Szulc P, Naylor K, Pickering ME, Hoyle N, Eastell R, Leary E, *et al.* PINP et CTX-I utilisés comme marqueurs du remodelage osseux : recommandations de la National bone health alliance pour réduire la variabilité pré-analytique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018; 76(4): 373-91.
  - 23.** Roche Diagnostics Integrated Core Lab and new technologies. Available from: [https://www.roche.com/dam/jcr:510b9496-cc69-4948-8bf3-a71b10311e03/en/20181120\\_Investors\\_Day\\_Thomas\\_Schinecker.pdf](https://www.roche.com/dam/jcr:510b9496-cc69-4948-8bf3-a71b10311e03/en/20181120_Investors_Day_Thomas_Schinecker.pdf) [retrieved on June 28th, 2021]