

CONTROVERSIAS / *Controversies*

USO DE MARCADORES DE REMODELACIÓN ÓSEA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

María Josefina Pozzo*

Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán, Buenos Aires.

Resumen

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo son determinaciones analíticas que miden enzimas sintetizadas por los osteoblastos u osteoclastos o los productos generados durante la degradación o la formación ósea y que se liberan a la circulación, proporcionando un estimado de la remodelación ósea.

Han demostrado su utilidad en diversas enfermedades metabólicas óseas pero persisten controversias en relación con su utilidad en el manejo de la osteoporosis en la práctica clínica. A pesar de que mucho se ha avanzado en el desarrollo de los ensayos, persiste la variabilidad (analítica y preanalítica) y falta de estándares de referencia que han limitado su recomendación.

Un mejor reconocimiento de los factores preanalíticos ha permitido minimizar la variabilidad biológica.

La densitometría mineral ósea (DMO), a pesar de ser un método imperfecto e impreciso, se ha erigido como procedimiento de elección para el diagnóstico de osteoporosis y la estimación del riesgo de fracturas. Los marcadores óseos, con sus ventajas y limitaciones, no pretenden hacer diagnóstico

de osteoporosis y tampoco sustituyen a las pruebas de medición de masa ósea. Pero, como pruebas complementarias, contribuyen a identificar causas secundarias, a predecir tempranamente la respuesta terapéutica a un fármaco antirresortivo y probablemente a identificar a la población con mayor riesgo de fractura. Además son útiles para controlar la adherencia y decidir cuándo reiniciar el tratamiento después de un período de descanso de bisfosfonatos.

Summary

BONE TURNOVER MARKERS IN CLINICAL SETTING

A variety of biochemical assays that reflects the activity of osteoblasts (the bone-forming cells) and osteoclasts (the bone-resorbing cells) called bone turnover markers (BTM), have been developed for clinical use. Such tests do not establish the diagnosis of a disease, but rather they reflect the activity of the skeleton. BTM are non-invasive, comparatively inexpensive and, when applied and interpreted correctly,

* Correo electrónico: mjpozzo@fibertel.com.ar



helpful tools in the diagnostic and therapeutic assessment of metabolic bone disease. With regard to osteoporosis, the usefulness of BTM remains controversial. Technological developments have greatly enhanced assay performance producing reliable and rapid assays with improved sensitivity and specificity. Problems in the measurement and interpretation of bone marker values continue to hamper the optimal utility of this clinical tool. Most of these difficulties originate from problems related to the handling and control of analytical and biological variability of bone marker measurements. These sources of variability can be substantial and need to be controlled.

Bone mineral density, in spite of its imperfections and inaccuracy, has been chosen as the goal standard for the diagnosis of osteoporosis and prediction of fractures. BTM do not intend to diagnose osteoporosis or replace bone mass measurements. But, as complementary tools, they help in the management of osteoporosis in some circumstances: prediction of bone loss and fracture risk in untreated patients, identification of secondary causes of osteoporosis, monitoring response to treatment and documentation of adherence. BTMs may also be useful to decide when therapy should be recommenced after treatment holiday.

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo (MRO) son determinaciones analíticas que miden enzimas sintetizadas por los osteoblastos u osteoclastos o los productos generados durante la degradación o la formación ósea y que se liberan a la circulación.

El hueso es un tejido metabólicamente activo que está sometido a una continua remodelación por dos procesos contrapuestos: formación y resorción. Estos procesos dependen de la actividad de osteoclastos (resorción), osteoblastos (formación) y osteocitos (mantenimiento). En condiciones normales,

en el esqueleto joven, los procesos de formación y resorción están altamente acoplados uno con el otro, de manera que la cantidad de hueso resorbido es similar a la de hueso formado. Este balance se alcanza y regula a través de factores mecánicos, de la acción de hormonas sistémicas (PTH, vitamina D y esteroides) y mediadores locales (citoquinas, factores de crecimiento). Por el contrario, el crecimiento somático, el envejecimiento, las enfermedades metabólicas óseas, los estados de aumento o disminución de movilidad y las intervenciones terapéuticas, entre otras, se caracterizan por desequilibrios más o menos marcados en el recambio óseo. Los resultados de ese desacople se traducen en cambios en estructura, fuerza y masa ósea. Los dos primeros son difíciles de evaluar clínicamente, mientras que la masa se mide por la densitometría ósea (DMO). En contraste con esa medida estática, los MRO son herramientas útiles para detectar la dinámica del desequilibrio en sí.¹

A nivel microscópico, el remodelado óseo se produce en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas unidades básicas multicelulares o BMU (*basic multicellular units*). El proceso de resorción siempre precede al de formación y es más rápido que él, por lo tanto todo aumento en el ciclo de remodelación lleva a una pérdida de masa ósea.

Dependiendo de su participación en el proceso de remodelación óseo, los marcadores se categorizan en dos grupos (Tabla 1):

- Marcadores de formación.

Son productos derivados de osteoblastos activos y que se expresan en diferentes estadios de la diferenciación. Todos se miden en suero o plasma.

- Marcadores de resorción.

La mayoría de los marcadores de resorción son producto de la degradación del colágeno. Pueden medirse en sangre o en orina. El resto expresa actividad de enzimas osteoclasticas.

Los MRO han demostrado su utilidad en la evaluación y el manejo de diversas enfermedades metabólicas óseas como enfermedad de Paget, raquitismo, osteomalacia, metástasis óseas osteoblásticas y osteodistrofia renal, entre otras. No diagnostican una enfermedad específica. Reflejan aumento de la actividad ósea y potencial pérdida ósea. Sus niveles elevados indican necesidad de profundizar la evaluación.

En relación con la osteoporosis, los MRO han sido muy importantes en el desarrollo y en la determinación de las dosis de los fármacos para tratar la osteoporosis. Sin embargo, su utilidad en el paciente individual ha sido muy controvertida.

El grupo de trabajo de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) realizó una revisión sistemática que incluyó en el análisis 22 estudios de cohorte prospectivos relacionados con la predicción de riesgo de fractura y 5 estudios

relacionados con la monitorización de la terapia.²

Concluye que, a pesar de observarse resultados promisorios, se hace difícil establecer conclusiones claras que permitan recomendarlos en la práctica clínica por los siguientes motivos:

- Variedad de marcadores usados que dificultan la comparación entre estudios.
- Diferentes tipos de fractura como “outcome”.
- Manejo estadístico incorrecto.
- Inadecuada apreciación de las causas de variabilidad.

Otra revisión que incluyó 43 artículos tuvo como objetivo evaluar los MRO como predictores de pérdida ósea y riesgo de fractura a nivel individual.³

Si bien reconocen la relación entre MRO (especialmente resorción), pérdida de masa ósea y riesgo de fractura, no recomiendan su uso fuera de la investigación clínica. Se enu-

Tabla 1. Marcadores bioquímicos de recambio óseo.

Marcadores de formación ósea

- Osteocalcina (OC)
- Fosfatasa alcalina ósea (FAO)
- N – propéptido del procolágeno tipo 1 (PINP)
- C – propéptido del procolágeno tipo 1 (PICP)

Marcadores de resorción ósea

Productos de la degradación del colágeno

- Derivado del colágeno tipo 1 carboxiterminal CTX o *crosslaps* (s y u)
- Derivado del colágeno tipo 1 aminoterminal NTX (s y u)

Enlaces (crosslinks)

- Deoxipiridinolina Dpyr (u)
- Piridinolina urinaria Pyr(u)
- Hidroxiprolina

Enzimas osteoclásticas

- Fosfatasa ácida tartrato resistente sérica (TRACP)
 - Catepsina K
-

S: sérico; u: urinarios.



meran las principales limitaciones metodológicas para la interpretación de los resultados:

- Horario de toma de las muestras.
- Fracturas recientes: son un distractor muy importante.
- Falta de especificación en los estudios acerca de la inclusión de tratamientos que pueden afectar el metabolismo del calcio (por ejemplo, niveles de vitamina D)
- Necesidad de establecer intervalos de referencia y valores de corte.

Varios países y/o regiones han expresado su opinión a través de guías de práctica clínica teniendo en cuenta fortalezas y debilidades de los MRO. Un resumen de estos fue incluido en la revisión del grupo de trabajo previamente citada.² Se observa que las recomendaciones de distintas sociedades difieren en relación con su uso en la práctica diaria. Algunos sugieren su uso de rutina, otros aceptan su uso con limitaciones y algunos directamente no los recomiendan.^{2,4} Por los motivos previamente enumerados, tampoco han sido incluidos en los algoritmos/calculadores de riesgo de fractura.

La variabilidad es la debilidad más importante de la que adolecen los marcadores:

- Variabilidad preanalítica (biológica). Tiene un fuerte efecto sobre los MRO y puede llegar hasta 20-30%. Incluye un número importante de factores que pueden coexistir en una misma persona.
 - Factores controlables (Tabla 2)
 - Factores no controlables (Tablas 3 y 4)
- Variabilidad analítica: intraensayo e interensayo. Persiste a pesar de haber disminuido sensiblemente con los métodos automatizados.
- Falta de estándares de referencia.

En general, los marcadores de formación son menos variables que los de resorción. Los urinarios muestran mayor variabilidad que los séricos. La determinación de los derivados del colágeno tipo 1 carboxiterminal (CTX) en

sangre se desarrolló con el fin de eliminar las limitaciones inherentes a los ensayos en orina, la dificultad para la recolección de orina de 24 horas y la necesidad de corregir por la excreción de creatinina.

Existe actualmente un mejor reconocimiento de la necesidad de controlar los factores preanalíticos, a los fines de minimizar la variabilidad biológica.

El grupo de trabajo IOF-IFCC propuso péptido del procolágeno tipo 1 (PINP) y CTX séricos como marcadores de referencia de formación y resorción ósea, respectivamente.⁶ Estos marcadores fueron seleccionados porque son los que mejor cumplen con las condiciones que debe reunir un marcador bioquímico: respuesta al tratamiento, baja variabilidad intraindividual, clara caracterización bioquímica y accesibilidad para laboratorios en la práctica asistencial. En nuestro medio, el PINP no ha sido implementado probablemente por el costo.

A pesar de lo expuesto anteriormente y teniendo siempre en cuenta los factores preanalíticos y analíticos en la interpretación de los resultados, abono la posición de quienes consideran que los MRO son herramientas muy útiles en el manejo de la osteoporosis en la práctica diaria, especialmente en las situaciones que se desarrollan a continuación.

- Identificación de riesgo de fractura.

Se ha observado que el alto recambio óseo se asocia con un mayor riesgo de fractura vertebral y periférica en mujeres posmenopáusicas y de fracturas de fémur en mujeres ancianas, y que esta asociación es independiente del riesgo analizado por la medición de la densidad mineral ósea.^{7,8} Los niveles elevados de recambio óseo indican un riesgo de fractura similar al de tener un *T-score* < -2,5, con *odds ratio* entre 2,4 y 2,8. Si el individuo tiene bajo *T-score* y niveles elevados de marcadores, el riesgo es mayor, con *odds ratio* de 4,1.⁹ Por ello, se ha sugerido que la combinación de

Tabla 2. Marcadores óseos: factores controlables de variabilidad preanalítica ^{2,5}

Origen	Importancia	Efecto
Ritmo circadiano	Muy importante	Más significativo para marcadores de resorción
Ayuno	Importante para algunos casos específicos	CTX séricos disminuyen 20% posdesayuno
Ejercicio	Importante	Cambios dependen del ejercicio y la edad
Ciclo menstrual	No importante	Pequeños cambios en fase luteal
Estacional	No importante en casos individuales	Leve disminución en invierno
Dieta	No importante	Pequeña disminución postsuplementación con calcio

Tabla 3. Marcadores óseos: factores no controlables de variabilidad preanalítica ^(2,5)

Origen	Importancia	Efecto
Edad	Muy importante	Aumentan con edad
Estado menopáusico	Muy importante	Aumento rápido después de la última menstruación
Sexo	Importante	Más alto en mujeres que hombres
Fracturas	Importante	Aumento posfracturas
Embarazo y lactancia	Importante	Aumento máximo en 3 ^{er} trimestre
Fármacos	Importante	Aumentan o bajan según fármacos
Enfermedades	Importante	Depende de la enfermedad
Reposo/inmovilización	Importante	Disminuyen los de formación Aumentan los de resorción
Déficit vitamina D/HPT secundario	Importante	Aumentan
Zonas geográficas	Poco importante	Pequeñas diferencias
Etnias	No importante	Pequeñas diferencias



Tabla 4. Enfermedades que modifican la remodelación ósea⁴

Caracterizadas por remodelación acelerada

Hiperparatiroidismo primario
Hipertiroidismo
Acromegalia
Enfermedad de Paget
Metástasis óseas

Caracterizadas por baja remodelación

Hipotiroidismo
Hipoparatiroidismo
Hipopituitarismo
Déficit de hormona de crecimiento

Caracterizadas por disociación en la remodelación

Enfermedad de Cushing
Mieloma múltiple

la medición de la densidad mineral ósea y de marcadores sensibles del recambio permite identificar a las pacientes con alto riesgo de fractura con mayor precisión que con cada una de las de estas pruebas en forma aislada.

- Monitorización de la terapia.

Los MRO han demostrado su utilidad en el manejo de los pacientes en la práctica clínica.¹⁰

La principal y más aceptada utilidad de los marcadores ha sido la monitorización del tratamiento antirresortivo.

Los MRO se mueven en consonancia con la medicación utilizada: su actividad disminuye con el tratamiento antirresortivo y aumenta con el anabólico. Esto ha sido demostrado ampliamente en los estudios controlados y aleatorizados de los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis que incluyeron un gran número de pacientes.

La disminución de los marcadores de resorción con la terapia antirresortiva expresa inhibición de la actividad osteoclástica. La rapidez y la magnitud de los cambios dependen de la potencia y de la vía de administración

del antirresortivo usado (mayor y más rápida para denosumab y zoledronato).

El cambio de los marcadores es mucho más rápido y mayor que el cambio en la densitometría ósea. Algunos marcadores (CTX) disminuyen entre 50 y 70% en pocas semanas o meses, mientras que para observarse un cambio significativo en DMO pueden necesitarse 1-2 años. La reducción precoz de los marcadores puede predecir mayor ganancia ósea a largo plazo.

Con el tratamiento anabólico (PTH) existe un aumento temprano de los marcadores de formación, seguido de aumento posterior de marcadores de resorción.

La meta de todo tratamiento de osteoporosis es la disminución del riesgo de fracturas. Esto puede lograrse en muchos casos antes de que se logre un cambio significativo en la medición de la densidad mineral. Tampoco existe una relación lineal entre aumento el DMO y reducción de fracturas. Los cambios en la DMO explican solo una pequeña proporción de la reducción de fracturas.

Existen datos que sugieren que la reducción temprana de los marcadores con tratamiento antirresortivo, se asocia a un menor

riesgo de fractura vertebral a largo plazo.^{11,12}

Se ha sugerido que debería considerarse buena respuesta al tratamiento si los marcadores alcanzan los valores medios de la población sana premenopáusicas.

Por otra parte, no todo paciente con osteoporosis tiene MRO elevados. En ese caso es de utilidad considerar como significativos los valores que excedan el cambio significativo mínimo. Los cambios que superan el cambio significativo mínimo (2,8 xCV interensayo del marcador) en general exceden la variabilidad al azar del marcador y representan un real cambio biológico.

La no observancia del cambio esperado debe alertar al médico a averiguar el motivo: que existan otras patologías no diagnosticadas, que el paciente esté tomando la medicación en forma inapropiada, o directamente que no la esté tomando. En el caso de los bisfosfonatos, la falta de disminución de los marcadores de resorción (si se constata la correcta toma de la medicación) puede indicar necesidad de cambiar la vía de administración (de oral a intravenosa).

- Documentar adherencia al tratamiento.

Es otra de las razones importantes para considerar el uso de marcadores (medir entre 3-6 meses de tratamiento), ya que la falta de adherencia es un problema mayor en el seguimiento de una enfermedad asintomática.

Algunos datos sugieren que los pacientes que reciben información positiva sobre la reducción de los marcadores tienen mayor adherencia al tratamiento.^{13,14}

- Decidir cuándo reiniciar terapia con bisfosfonatos.

Después de un tratamiento prolongado con bisfosfonatos, el fármaco es retenido en el esqueleto por muchos años. Esto es particularmente cierto con alendronato y zoledronato, que tienen la mayor afinidad por el

hueso.^{15,16} Los marcadores de resorción pueden mantenerse suprimidos por varios años después de la suspensión. El aumento de los marcadores a niveles pretratamiento puede indicar necesidad de reiniciar el tratamiento.

- Elección de tratamiento

En teoría parecería lógico usar antirresorptivos en pacientes con osteoporosis y recambio acelerado y anabólicos en aquellos con recambio bajo. Este concepto por el momento no ha sido validado.

Los médicos que usan los MRO deben estar familiarizados con los factores que tienen influencia en los resultados de los ensayos, para evitar incorrectas interpretaciones.

Para ello son de ayuda algunas recomendaciones:

1. Recolectar y conservar las muestras en forma correcta. La incorrecta recolección puede afectar de manera importante la precisión del ensayo. Debido a la variación diurna y a la disminución de algunos marcadores posingesta, las muestras deben tomarse de la siguiente manera:

- a. Marcadores séricos: en ayunas por la mañana

- b. Marcadores urinarios: segunda muestra de la mañana en ayunas.

2. Usar el mismo laboratorio para las mediciones seriadas, ya que los resultados pueden variar considerablemente entre laboratorios, aun usando los mismos métodos.

3. Tener en cuenta los factores preanalíticos no modificables para la interpretación de los resultados.

4. Solicitar un marcador de formación y otro de resorción.

En editoriales y revisiones, diferentes expertos han dado su opinión sobre la utilidad de los marcadores en la práctica clínica. La monitorización de la terapia es la utilidad universalmente reconocida.¹⁷⁻²¹



Consideración final: la densitometría mineral ósea, a pesar de ser un método imperfecto e impreciso se ha erigido como procedimiento de elección para el diagnóstico de osteoporosis y la estimación del riesgo de fracturas. Los marcadores óseos, con sus ventajas y limitaciones, no pretenden hacer diagnóstico de osteoporosis y tampoco sustituyen a las pruebas de medición de masa ósea. Pero, como pruebas complementarias, contribuyen a identificar causas secundarias, a predecir tempranamente la respuesta terapéutica a un fármaco antirresortivo y pro-

bablemente a identificar a la población con mayor riesgo de fractura. Además son útiles para controlar la adherencia y decidir cuándo reiniciar el tratamiento después de un período de descanso de bisfosfonatos.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: mayo de 2014.

Aceptado: junio de 2014)

Referencias

1. Siebel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover. Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26:97-122.
2. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22:391-420.
3. Chopin F, Biver E, Funck-Brentano T, et al. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012; 79:26-31.
4. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H y cols. Guías 2012 para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-74.
5. Szulc P, Bauer DC, Eastell R. Biochemical Markers of Bone Turnover. In: *Osteoporosis Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. 2013. Chap 35, pp. 297-306.
6. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:1271-4.
7. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1526-36.
8. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-8.
9. Johnell O, Odén A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 2002; 13:523-6.
10. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:739-50.
11. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover

- are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12:922-30.
12. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1051-6.
 13. Clowes JA, Peel N, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1117-23.
 14. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1296-1304.
 15. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-38.
 16. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) *J Bone Miner Res* 2012; 27:243-54.
 17. Licata AA. Biochemical markers of bone turnover: useful but underused. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:751-2.
 18. Vasikaran SD, Cooper C, Kanis JA. Recommendations for bone marker standards in osteoporosis: what, why and where to now? *Ann Clin Biochem* 2011; 48:91-2.
 19. Hlaing T, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 2014; 51:189-202.
 20. Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2012; 45:907-19.
 21. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012; 32:105-12.