

Editorial

El uso de marcadores de recambio óseo en la práctica clínica: entre la realidad y el deseo

J. RODRÍGUEZ-ESPINOSA

Servicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La introducción de técnicas de imagen no invasivas para la medición de la densidad mineral ósea (DMO) ha hecho de la osteoporosis, la más prevalente de las enfermedades metabólicas óseas, el centro de atención de investigadores, médicos clínicos y compañías farmacéuticas. A pesar de que la imprecisión e inexactitud de esta tecnología son actualmente aceptables, su utilidad en el diagnóstico y control de la osteoporosis se ha visto limitada por la propia lentitud del recambio óseo. Efectivamente, tan lento es este proceso fisiológico que deberían transcurrir hasta 2 años para estar seguros de que un cambio de la DMO entre dos mediciones es superior a la imprecisión de la propia técnica. Para superar este escollo se ha recurrido a la investigación de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo.

En los últimos 15 años, se han desarrollado múltiples técnicas para la medida de la concentración de diversos marcadores específicos del metabolismo óseo. Durante este período, numerosos ensayos clínicos han demostrado que las concentraciones de dichos marcadores discriminan entre grupos de pacientes estudiados en diferentes condiciones que afectan al recambio óseo. Sin embargo, cuando se ha tratado de reproducirlos en la práctica clínica, estos resultados han sido unánimemente desalentadores. Tanto es así que en la gran mayoría de documentos publicados (revisiones, editoriales, guías de práctica clínica, documentos de consenso) muy raramente se recomienda el uso de dichos marcadores con fines diagnósticos o de control terapéutico en el paciente individual¹⁻⁸. Y cuando se mencionan, se hace con expresiones indicativas de utilidad potencial ("podrían ser de utilidad", "prometen ser útiles", etc.), tan socorridas en medicina clínica para dar relevancia a los resultados obtenidos en un trabajo de investigación, sabiendo que potencial sólo es lo que puede llegar a ser pero que aún no es.

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez.
Servicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M.^a Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: jrodrigueze@hsp.santpau.es

Manuscrito recibido el 2-10-02; aceptado para su publicación el 3-3-03.

En la guía actual de la American Society of Clinical Oncology para el uso de bisfosfonatos en pacientes con carcinoma de mama se recomienda que dichos marcadores sólo se usen en protocolos de investigación, pues no tienen todavía ningún papel en la práctica clínica⁹. En otras guías de este tipo referidas a la osteoporosis ni siquiera se mencionan dichos marcadores¹⁰; en otras se dice que su papel exacto en el control clínico no ha sido establecido, aunque se contempla su potencial interés¹¹⁻¹³, o que no deberían tener ningún papel en el diagnóstico, la selección de pacientes para la medición de la masa ósea o la predicción del riesgo de fractura, ni siquiera en la monitorización y el ajuste terapéutico en sujetos individuales¹⁴.

La probabilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas entre magnitudes es mucho mayor en grupos homogéneos de individuos, cuyas condiciones han sido cuidadosamente controladas, que la esperable en un solo individuo que, de modo espontáneo, acude al especialista para que le diagностиque y trate una enfermedad metabólica ósea. En este caso, si lo que se pretende no es acumular resultados analíticos en la historia clínica, sino tomar decisiones clínicas basándose en la medida de marcadores óseos, el médico ha de saber que éstos se hallan expuestos a numerosas fuentes de variación, cuyo conocimiento es imprescindible para su correcta interpretación. Dichas causas de variabilidad suelen dividirse en premetrológicas y metrológicas. Entre las primeras las hay que no pueden controlarse, como la edad, el sexo y la etnia del individuo, la existencia de fracturas previas recientes (probablemente hasta un año), el embarazo y la lactancia, las funciones renal y hepática, la toma de fármacos, anticonceptivos, inmovilización y otras enfermedades^{6,15}. Para minimizar el efecto de estas variables sería preciso usar valores de referencia adecuados a cada condición. Sin embargo, sólo producir valores de referencia atendiendo a la edad representaría un objetivo muy difícil de lograr en la práctica, pues habría que estratificarlos por edad (y los estadios de Tanner durante el desarrollo puberal), sexo, condiciones fisiológicas (p. ej., mujeres adultas pre y posmenopáusicas) y estacionales.

Otras fuentes de variabilidad premetrológicas, que pueden ser controladas o, al menos, minimizadas, serían^{6,15}: a) ejercicio físico; b) dieta, y c) variabilidad biológica intraindividual (incluida la inherente a ciclo menstrual, ritmos circadianos y cambios estacionales). Mientras que los cambios de concentración de marcadores óseos durante el ciclo menstrual son insignificantes, los debidos al ejercicio físico, la dieta y a los ciclos nictemerales sí son dignos de considerar y minimizar mediante una estricta estandarización de las condiciones del paciente para la recogida de especímenes. Los cambios estacionales, que pueden explicar hasta un 12% de la variabilidad biológica de estos marcadores (algunos autores señalan que entre invierno y verano podrían ser superiores)^{6,15}, han de considerarse a la hora de producir valores de referencia, y deben tenerse siempre presentes cuando los resultados analíticos se usan con fines de control de respuesta al tratamiento.

Entre todas las fuentes de variación señaladas, la relativa a la variabilidad biológica intraindividual merece una especial atención. Precisamente esta fuente de variación, junto con el componente de variación metrológico, es la que complica la interpretación de las concentraciones de estos marcadores en el paciente individual, pues no es posible reducirlas estadísticamente, como se hace en estudios poblacionales.

Como es sabido, la variabilidad total de un constituyente bioquímico, expresada como coeficiente de variación (CVt), es la suma de las variaciones biológica intraindividual (CVi), metrológica (CVm) y premetrológica (CVp)¹⁶: $CVt^2 = CVi^2 + CVm^2 + CVp^2$, o $CVt = (CVi^2 + CVm^2 + CVp^2)^{1/2}$.

La variabilidad metrológica depende del método usado en la medida del constituyente, e idealmente se estima que debería ser igual o inferior a la mitad de la variabilidad biológica intraindividual ($CVm \leq 1/2 CVi$), que es la que experimenta la concentración de dicho constituyente en un mismo individuo cuando se mide en días diferentes. Por consiguiente, si queremos saber la variación de este constituyente en un determinado individuo veremos que $CVt = (CVi^2 + CVm^2)^{1/2}$, suponiendo que seamos capaces de minimizar la variabilidad premetrológica ($CVp \approx 0$).

El CVm lo proveerá el laboratorio mediante la estimación del coeficiente de variación total de la técnica usada, que no es el mismo para todos los niveles de concentración ni para todos los laboratorios. El CVi podrá obtenerse a partir de los datos de los trabajos de investigación que se han ocupado del tema y que pueden encontrarse en diversas publicaciones, aunque pueden diferir según el método analítico usado. Por ejemplo, si sabemos que el CVi de N-telopéptido del colágeno tipo I (NTx)/creatinina es del 23,1%¹⁶ y quisieramos estimar el CVt de una concentración de 98 $\mu\text{mol/mol}$ Cr entre días obtenida en un individuo en el que reducimos a 0 el CVp (controlando: hora del

día, condiciones de ayuno, ejercicio físico, toma de medicamentos, postura, tipo de espécimen, anticoagulante, conservante o estabilizador, torniquete, tiempo de transporte y temperatura, tiempo, temperatura y velocidad de centrifugación, condiciones y tiempo de almacenamiento, posibles enfermedades asociadas [función renal, hepática, tiroidea]), y el laboratorio da un CVm (interserial) de 11,6%, tendríamos que $CVt = (23,1^2 + 11,6^2)^{1/2} = 26\%$; es decir, la variación inherente de la concentración de NTx en este caso es del 26%, o de 25,5 $\mu\text{mol/mol}$ Cr en términos de desviación estándar (DE). Sabiendo que la media ± 2 DE engloba el 95,5% de los resultados, tememos que habrá una probabilidad de un 95,5% de que dicha concentración se sitúe entre 47 y 149 $\mu\text{mol/mol}$ Cr.

Pongamos también el caso de dos concentraciones del mismo constituyente obtenidas en el mismo individuo antes y durante el tratamiento con un fármaco al cual se le suponen efectos sobre el recambio óseo. Deseamos saber si este tratamiento se ha seguido o no de un cambio de concentración significativo que nos permita tomar decisiones al respecto: la primera medición nos da un resultado de 98 $\mu\text{mol/mol}$ Cr y la segunda de 58 $\mu\text{mol/mol}$ Cr. De nuevo reduciendo a 0 el CVp, vemos que el porcentaje de cambio, conocido como valor de referencia del cambio (VRC) o diferencia crítica¹⁷, entre ambas concentraciones es de un 41%, y que para que este cambio sea significativo (intervalo de confianza [IC] del 95%) debería ser de al menos un 71,6% ($VRC = 2^{1/2} \times 1,96 \times [23,1^2 + 11,6^2]^{1/2} = 71,6\%$); es decir, el valor de 58 no es significativamente diferente de 98. Pero, a pesar de esto, si deseamos conocer cuál es la probabilidad que tiene dicho cambio de ser significativo, despejando Z (1,96 en la fórmula anterior es su valor para una probabilidad del 95%) tendremos que ésta es igual a $41/2^{1/2} \times [23,1^2 + 11,6^2]^{1/2} = 1,12$. La tabla de distribución normal indica que la probabilidad de que este cambio sea significativo es del 72%.

Cada individuo tiene su propio punto de equilibrio homeostático, de modo que las concentraciones de un constituyente medidas en un mismo individuo a lo largo del tiempo y en un momento dado del día sólo abarcarán un rango de concentraciones generalmente más pequeño que el intervalo de referencia poblacional (interindividual). A esta propiedad la conocemos como individualidad biológica, y suele ser muy marcada para la mayoría de los constituyentes bioquímicos. Esto quiere decir que la variabilidad biológica intraindividual (CVi) es inferior a la interindividual (CVg).

La individualidad de un constituyente se determina calculando el índice de individualidad (II)¹⁶, cuya fórmula es: $II = (CVm^2 + CVi^2)^{1/2}/CVg$, que puede simplificarse como CVi/CVg si el $CVm < CVi$.

Un II bajo significa que el constituyente tiene una marcada individualidad, mientras que un II alto supone una baja individualidad para aquél. Un II bajo indi-

ca que los valores de referencia poblacionales son de poca utilidad para interpretar un resultado, en especial cuando el II es < 0,6. Por el contrario, para un constituyente con II elevado (> 1,4), los valores de referencia poblacionales sí son semiológicamente útiles. Por esta razón, cuando nos hallamos con un constituyente con II bajo es preciso estratificar los valores de referencia poblacionales (atendiendo a la edad, el sexo, la masa corporal, etc.) para mejorar su utilidad semiológica con fines de escrutinio diagnóstico, monitorización o escrutinio oportunista.

Los marcadores del metabolismo óseo son todos constituyentes con un II bajo (p. ej., 0,27 para osteocalcina, 0,35 para desoxipiridinolina y 0,66 para NTx)¹⁶, lo cual significa que los valores de referencia poblacionales serán de poca utilidad, sobre todo cuando se trata de decidir si ha habido realmente un cambio de concentración.

En general, en la práctica clínica, la medida de la concentración de un constituyente se realiza en un único espécimen biológico. Sin embargo, aunque el constituyente en cuestión tenga un alto II, el resultado obtenido siempre estará sujeto a una variación intrínseca que haga posible la obtención de un resultado inadecuado al estado homeostático del individuo, con mucha más razón en el caso del constituyente con II bajo. Una forma de reducir dicha variación consiste en efectuar mediciones en múltiples especímenes. Para calcular cuántas muestras necesitamos para asegurar una estimación de la verdadera concentración del constituyente con una elevada probabilidad usaremos la fórmula: $n = (Z \times [CVm^2 + Cvi^2]^{1/2}/D)^2$, donde Z es la desviación estándar normal adecuada a la probabilidad (1,96 para $p < 0,05$) y D es el porcentaje de proximidad deseado al valor homeostático verdadero. Por ejemplo, si deseamos estimar un valor de NTx que caiga dentro del 10% del verdadero punto homeostático con una probabilidad del 95%, $n = (1,96 \times [11,6^2 + 23,1^2]^{1/2}/10)^2$; $n = 25$, es decir, necesitaríamos medir 25 veces la concentración para aproximarnos con dicha probabilidad al valor verdadero del constituyente en el individuo en estudio.

Cada técnica de laboratorio tiene alguna fuente intrínseca de variabilidad. Aunque éstas no pueden eliminarse completamente, sí pueden reducirse mediante buenas prácticas de laboratorio y selección cuidadosa de la metodología.

Hasta hace muy poco tiempo, la información disponible sobre la calidad de las técnicas de medida de marcadores óseos procedía exclusivamente de los trabajos realizados en condiciones experimentales, pero nada sabíamos de sus resultados en laboratorios clínicos asistenciales. La respuesta a esta incógnita podemos encontrarla en el reciente trabajo de Seibel et al¹⁸, en el que se demuestra la existencia de una marcada variabilidad analítica entre 79 laboratorios clínicos que usualmente miden las concentraciones de este tipo

de marcadores. Esta variabilidad, que para marcadores como la OC llega a ser hasta del 68-71% (30% para DpD por HPLC, 25% para BAP por IRMA y 39% para NTx por EIA) demuestra que los resultados obtenidos en diferentes laboratorios no son comparables, ni siquiera cuando distintos laboratorios usan la misma técnica, y que la mayoría de las disponibles en la actualidad no están todavía satisfactoriamente estandarizadas.

El conjunto de las observaciones expuestas explican por qué lo que sale tan bien en los trabajos de investigación no lo hace del mismo modo en la práctica clínica, y se comprende así que los médicos bien informados hayan adoptado una actitud escéptica, cuando no de incredulidad o desconfianza, con respecto al uso clínico de estos marcadores. Sin embargo, a pesar de todas las dificultades e inconvenientes señalados, no podemos ignorar los resultados de la investigación científica y desistir definitivamente de intentar reproducirlos en el enfermo individual. Muy al contrario, si los datos científicos indican que dichos marcadores podrían ser de utilidad clínica, deberíamos persistir en el empeño de hacerlo realidad. Para ello sería precisa la conjunción de esfuerzos de las partes interesadas, como son las representadas por las comunidades de clínicos y bioquímicos clínicos, por un lado, y fabricantes de reactivos, por otro.

Como dice Kleerekoper en un reciente editorial⁵, son los fabricantes de reactivos quienes han de dar ahora el primer paso optimizando el rendimiento de las técnicas que fabrican y comercializan. Han de demostrar a clínicos y bioquímicos que éstas cumplen con las especificaciones de calidad adecuadas o, lo que es igual, con las condiciones que hacen que una medición realizada en el laboratorio clínico contribuya a que los clínicos realicen una buena práctica médica. Por su parte, los bioquímicos clínicos tendrán que demostrar que los resultados obtenidos con estas técnicas en el laboratorio clínico independiente reúnen requisitos de calidad aceptables. Estos especialistas, además, han de ser conscientes de que su papel dentro de la medicina asistencial no consiste en producir resultados analíticos, sino contribuir a que el médico clínico tome la mejor de las decisiones posibles sobre el paciente en estudio. Para ello han de preocuparse por lo que se hace con el producto de su trabajo, explicando qué es exactamente lo que se mide en los especímenes biológicos, para qué sirve, cómo debería interpretarse y cuáles son sus limitaciones, siempre bajo criterios de lo que conocemos como medicina basada en pruebas científicas. Por último, mientras fabricantes y bioquímicos clínicos se ocupan de estos aspectos, el médico clínico debería mantener actualizada toda la información concerniente a lo que los marcadores óseos pueden y no pueden ofrecer cuando se miden con técnicas estandarizadas de forma adecuada, mínimamente imprecisas e inexactas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coates P. Clinical use of bone resorption markers. *Clin Biochemist Rev* 1999;20:39-49.
2. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
3. Coleman RE. The clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002;94:2521-33.
4. Rodríguez-Espinosa J, Queraltó-Compañó JM. Sobre el uso clínico de los nuevos marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. *Med Clin (Barc)* 1998;111:259-62.
5. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover: why theory, research, and clinical practice are still in conflict. *Clin Chem* 2001;47:1347-9.
6. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;(Suppl 6):S2-17.
7. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
8. Garnero P, Bianchi F, Carlier MC, Genty V, Jacob N, Kamel S, et al. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux: variations pré-analytiques et recommandations pour leur utilisation. *Ann Biol Clin* 2000;58:683-704.
9. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91.
10. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica, 2002. Disponible en: <http://www.seiomm.org>
11. American Association of Clinical Endocrinologists. 2001 Medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Pract* 2001;7:294-312.
12. Royal College of Physicians. Osteoporosis. Clinical guidelines for prevention and treatment, 2001. Disponible en: <http://www.rcplondon.ac.uk>
13. Institute for Clinical Systems Improvement. Comité de evaluación tecnológica. Biochemical markers for bone turnover in osteoporosis, 2001. Disponible en: <http://www.icsi.org>
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis. A national clinical guideline, 2002. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
15. Vesper HW, Demers LM, Eastell R, Garnero P, Kleerekoper M, Robins SP, et al. Assessment and recommendations on factors contributing to preanalytical variability of urinary pyridinolines and deoxypyridinolines. *Clin Chem* 2002;48:220-35.
16. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington: AACC Press, 2001.
17. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983;29:25-30.
18. Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser W-J. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 2001; 47:1443-50.