



EDITORIAL

Importancia de Biomarcadores en la Osteoporosis: Avances en la Gerociencia del Adulto Mayor



Importance of Biomarkers in Osteoporosis: Advances in the Geroscience of the Older Adult

Bernardo Cedeno-Veloz ^{a,b,*} y Nicolás Martínez-Velilla ^{a,c}

^a Geriatric Department, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Pamplona 31008, Navarra, Spain

^b Navarrabiomed, IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona 31008, Navarra, Spain

^c CIBER of Frailty and Healthy Aging (CIBERFES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

La gerociencia, una intersección entre la biogerontología y la medicina, es una disciplina prometedora que busca desentrañar los procesos moleculares y celulares del envejecimiento¹ y dentro de esta ciencia, el área de la geriatría tiene diferentes focos, entre los que destaca la osteoporosis. Debido a su naturaleza crónica y a su alta prevalencia en una población cada vez más envejecida, tiene importantes consecuencias humanas y socioeconómicas, que incluyen entre otras, morbilidad, discapacidad y mortalidad, además de conllevar un importante aumento del gasto sanitario derivado de las fracturas². De hecho, en España se estima que ocurrieron 285000 fracturas osteoporóticas en 2019, con un coste de 4.3 billones de € y un probable incremento del 29.6% en el periodo 2019-2034. Este impacto a nivel de morbilidad y gasto sanitario es más acusado en la población femenina, siendo el 79.2% del total³. En este contexto sociosanitario es evidente que debemos incrementar nuestros esfuerzos en detectar población con riesgo de fractura por el alto beneficio potencial que tendría una detección precoz de dicha situación clínica.

Históricamente, la predicción del riesgo de fractura relacionada con la osteoporosis ha sido subóptimo. Dentro de la evaluación de este riesgo, los factores más comúnmente estudiados han sido la densidad mineral ósea (DMO), los marcadores de recambio óseo (MRO) y la calculadora de riesgo Fracture Risk Assessment Tool FRAX®. El cálculo del riesgo mediante estas herramientas es un tema en debate, al considerarse que presentan una serie de limitaciones, especialmente en adultos mayores⁴. La DMO es un factor de riesgo clásico para las fracturas y se ha estudiado ampliamente, pero su baja sensibilidad es una de las razones por las cuales no se recomienda su uso exclusivo para evaluar el riesgo de fracturas en el cribado poblacional⁵, siendo destacable la baja correlación observada entre la pérdida de DMO y su valor predictivo en el riesgo de fractura⁶. Del mismo modo, los MRO tampoco mejoran la predicción del riesgo de fractura o pérdida ósea del paciente, viéndose limitada su utilidad a la monitorización de la terapia con bisfosfo-

natos orales u otros fármacos antirresortivos⁷. A diferencia de los factores para la evaluación del riesgo de fractura antes mencionados, el FRAX es la calculadora de riesgo de fractura de referencia, la cual incluye múltiples parámetros, pero su aplicabilidad es limitada por tratarse, por diseño, de un método de cálculo simple para ser utilizado en atención primaria, y utiliza variables categóricas sin considerar los efectos dosisdependientes de factores de riesgo claves⁸. De esta manera se estásubestimando el riesgo de fracturas⁹ y no es una calculadora adecuada para adultos mayores de 90 años ya que dicha tipología de pacientes fueexcluida en su diseño¹⁰. Aunque es cierto que esta calculadora mejora la predicción de fracturas en comparación con la medición de la DMO aislada, su capacidad de predicción del riesgo de fractura varía en diferentes poblaciones de estudio¹¹ al ofrecer una perspectiva superficial y poco personalizada hasta el punto de haberse considerado de dudosa eficacia en la población española⁴ y también a nivel mundial¹². Es en este contexto en el que los biomarcadores podrían jugar un papel crucial en la identificación, seguimiento, evaluación y pronóstico de la osteoporosis en el adulto mayor, facilitando e integrando el concepto de medicina de precisión.

Es crucial desarrollar una nueva estrategia para comprender, predecir y abordar la osteoporosis desde el punto de vista de la medicina de precisión ya que el tratamiento de un paciente estratificado como de alto riesgo con los medios tradicionales resultaría insuficiente para abordar el deterioro sistémico en la microestructura ósea¹³. Tanto es así, que desde sociedades como la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)¹⁴, se han propuesto una serie de biomarcadores relevantes para el estudio de la salud musculo-esquelética. Con la ayuda analítica, estas tecnologías han estado proporcionando una imagen cada vez más detallada de las alteraciones moleculares y celulares que subyacen a la osteoporosis y la variabilidad entre pacientes a nivel molecular y celular¹⁵.

Por otro lado, mediante el uso de técnicas multi-ómicas, se han identificado varias proteínas asociadas a la densidad mineral ósea y fractura durante el perfilado de proteomas humanos en diferentes poblaciones. En el estudio “Fracturas Osteoporóticas en Hombres”,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abel.medifmsa@gmail.com (B. Cedeno-Veloz).

Nielson CM et al.¹⁶ encontró una asociación entre cinco proteínas y la aparición de fractura de cadera. También un reciente estudio de Al-Ansari et al.¹⁷ demostró una serie de biomarcadores diferenciados entre control, osteopenia y osteoporosis. Actualmente nuestro grupo ha obtenido resultados preliminares relacionados a una serie de biomarcadores diferenciados entre grupo de pacientes fracturados y no fracturados que se han relacionado con el riesgo de fractura según la escala FRAX¹⁸, yendo pues un paso más allá al no solo relacionar biomarcadores con osteoporosis sino con el riesgo de fractura. Sin embargo, la mayoría de estos hallazgos son en un grupo pequeño, estudios transversales o solo en hombres, requiriendo su validación en estudios longitudinales con mayor presencia de mujeres al ser el grupo más afectado. Así mismo, aunque la identificación de las proteínas y las vías metabólicas involucradas en la regulación del metabolismo óseo en diferentes poblaciones ha aumentado, el conocimiento preciso de los mecanismos biológicos subyacentes a la baja densidad mineral ósea es incompleto.

Otra área de estudio dentro de la gerociencia de la osteoporosis es la senescencia celular, un estado de aumento de las células senescentes en el microentorno óseo característico del envejecimiento. Se ha demostrado que este acumulo contribuye a la patogénesis de la osteoporosis y por lo tanto, los biomarcadores de senescencia como la beta-galactosidasa ácida senescente y p16INK4a, tendrían el potencial de identificar pacientes con un alto grado de senescencia ósea y, por consiguiente, un mayor riesgo de osteoporosis. Así mismo se ha demostrado que enfoques que eliminan las células senescentes o afectan la producción del secretoma proinflamatorio previenen la pérdida ósea relacionada con la edad en ratones¹⁹.

Los avances recientes en la ciencia del microbioma también han proporcionado nuevas perspectivas sobre la osteoporosis. Existe una correlación entre la composición del microbioma intestinal y la salud ósea, lo que sugiere que los biomarcadores basados en el microbioma podrían ser de utilidad futura para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis²⁰. Además, la investigación genómica, como la secuenciación de nueva generación (NGS), también está permitiendo el descubrimiento de biomarcadores genéticos. Por ejemplo, polimorfismos en genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo óseo, como RANK, RANKL, y OPG, podrían ser predictivos de la osteoporosis. Además, la metilación del ADN y la expresión de microARNs también están siendo investigados como posibles biomarcadores²¹.

Al incrementar nuestra comprensión de la biología del envejecimiento, estamos en una posición cada vez más fortalecida para desarrollar e implementar terapias dirigidas para la osteoporosis. La medicina de precisión¹⁵, que busca personalizar los tratamientos basándose en el perfil biológico único de cada paciente, tiene un potencial inmenso en este dominio. La identificación y desarrollo de nuevos biomarcadores para la osteoporosis, particularmente aquellos que reflejan los mecanismos de envejecimiento subyacentes, pueden revolucionar nuestro abordaje terapéutico de esta enfermedad.

En resumen, la gerociencia se encuentra en una etapa excitante de avance, y los biomarcadores de la osteoporosis continuarán siendo herramientas fundamentales para la medicina geriátrica. Estos indicadores no solo facilitarán el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad, sino que también proporcionarán una ventana hacia los procesos biológicos subyacentes que conducen a la pérdida ósea. En esta era de medicina de precisión, la utilización estratégica de los biomarcadores será clave para la prevención y tratamiento óptimo de la osteoporosis, mejorando así la salud y la calidad de vida del adulto mayor.

Bibliografía

1. Khosla S, Farr JN, Tchikonia T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease [Internet]. Vol. 16 *Nature Reviews Endocrinology*. Nat Rev Endocrinol. 2020;263–75, <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0335-y>.
2. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbou P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020 Dec 1;15(1), <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-020-0706-y>.
3. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021 a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1), <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>.
4. Martin-Sánchez M, Comas M, Posso M, Louro J, Domingo L, Tebé C, et al. Cost-Effectiveness of the Screening for the Primary Prevention of Fragility Hip Fracture in Spain Using FRAX®. *Calcif Tissue Int*. 2019 Sep 15;105:263–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-019-00570-9>.
5. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan 18;30:3–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
6. Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Lix LM. Why does rate of bone density loss not predict fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb 1;100:679–83, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3777>.
7. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Cooper C, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis. Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019 Oct 1;36:2811–24, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>.
8. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think [Internet]. Vol. 15 *Archives of Osteoporosis*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2020;1–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-020-00827-z>.
9. Sun X, Chen Y, Gao Y, Zhang Z, Qin L, Song J, et al. Prediction Models for Osteoporotic Fractures Risk: A Systematic Review and Critical Appraisal [Internet]. Vol. 13. *Aging and Disease. Aging Dis*; 2022;1215–38, <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2021.1206>.
10. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX [Internet]. Vol. 13 *Archives of Osteoporosis*. *Arch Osteoporos*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-018-0510-0>.
11. Wu Q, Xiao X, Xu Y. Performance of FRAX in predicting fractures in US postmenopausal women with varied race and genetic profiles. *J Clin Med*. 2020 Jan 1;9(1), <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9010285>.
12. Auais M, Angermann H, Grubbs M, Thomas C, Feng C, Chu CH. The effectiveness and cost-effectiveness of clinical fracture-risk assessment tools in reducing future osteoporotic fractures among older adults: a structured scoping review [Internet]. Vol. 34. *Osteoporosis International. Osteoporos Int*; 2023, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06659-6>.
13. Reid IR. A broader strategy for osteoporosis interventions. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun 1;16:333–9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0339-7>.
14. Ladang A, Beaudart C, Reginster JY, Al-Daghri N, Bruyère O, Burlet N, et al. Biochemical Markers of Musculoskeletal Health and Aging to be Assessed in Clinical Trials of Drugs Aiming at the Treatment of Sarcopenia: Consensus Paper from an Expert Group Meeting Organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of O [Internet]. Vol. 112. *Calcified Tissue International. Calcif Tissue Int*; 2023:197–217, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-022-01054-2>.
15. Elemento O. The future of precision medicine: Towards a more predictive personalized medicine [Internet]. Vol. 4. *Emerging Topics in Life Sciences. Emerg Top Life Sci*; 2020;175–7, <http://dx.doi.org/10.1042/ETLS20190197>.
16. Nielson CM, Wiedrick J, Shen J, Jacobs J, Baker ES, Baraff A, et al. Identification of Hip BMD Loss and Fracture Risk Markers Through Population-Based Serum Proteomics. *J Bone Miner Res*. 2017 Jul 1;32:1559–67, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3125>.
17. Al-Ansari MM, Aleidi SM, Masood A, Alnehmi EA, Abdel Jabar M, Almogren M, et al. Proteomics Profiling of Osteoporosis and Osteopenia Patients and Associated Network Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 1;23:10200, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms231710200>.
18. Cedeno-Veloz BA, Rodriguez-Garcia AM, Zambom-Ferraresi F, Fernández-Irigoyen J, Santamaría ER, et al. Association of Serum Biomarkers in Prediction Fractures in Older Adults. *WCO-IOF-ESCEO Congr Poster*. 2023;P348(P348):284–5.
19. Khosla S, Farr JN, Kirkland JL. Inhibiting Cellular Senescence: A New Therapeutic Paradigm for Age-Related Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103:1282–90, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02694>.
20. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Brooks AE. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 31;22:9452, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22179452>.
21. Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, Laurent L, Logan JG, Chai RC, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet*. 2019 Feb;51:258–66, <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-018-0302-x>.