

Marcadores bioquímicos del recambio óseo. Pasado, presente y ¿futuro?

N. Guañabens

Servicio de Reumatología. Institut Clínic de l'Aparell Locomotor. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Hace algunos años, aunque tampoco tantos, la osteoporosis era una enfermedad en la que sólo la radiología tenía valor en su diagnóstico. La introducción de la densitometría representó un avance de gran trascendencia, ya que ofreció la posibilidad de medir la masa ósea en distintos segmentos del esqueleto y, al aportar datos cuantificables, establecer unos criterios de diagnóstico de la enfermedad y unos parámetros objetivos de respuesta terapéutica. Paralelamente, se fueron perfeccionando las pruebas de laboratorio que sólo se utilizaban para el cribado de procesos asociados o en el diagnóstico diferencial de la osteoporosis con otras enfermedades. En este sentido, el desarrollo de inmunoanálisis que estiman el grado de formación y resorción ósea permitió una evaluación dinámica del esqueleto, independiente de la medición estática y, en la práctica, ofreció la posibilidad de mejorar la evaluación de la paciente con osteoporosis. Cuando estos marcadores bioquímicos del recambio óseo estuvieron al alcance del clínico, su utilización llevó a un desencanto respecto a su utilidad en la práctica diaria y a que fueran considerados, por parte de un amplio sector del ámbito médico, como unas pruebas válidas en la investigación de la patología metabólica ósea, pero de escasa o nula utilidad en la práctica clínica. Al analizar de forma rigurosa este aspecto, destacan diversas razones. En primer lugar, el gran número de marcadores desarrollados y su difícil denominación confundieron al clínico en la selección del marcador más adecuado, no ya sólo en la selección de un marcador de formación o de resorción, sino del marcador más idóneo entre ellos. Otra razón fue cómo se aplicaban los resultados obtenidos a partir del análisis de grupos amplios al paciente individual. Además, un aspecto que contribuyó a la confusión fue que los clínicos valoraron escasamente que los marcadores óseos, como cualquier prueba de laboratorio, tienen una variabilidad especialmente biológica, con

un claro ritmo circadiano, que implica una estandarización de la obtención de las muestras y una interpretación adecuada de los resultados¹.

Teniendo en cuenta estos aspectos, ¿cuál es la utilidad de los marcadores en la evaluación de la paciente con osteoporosis? Es evidente que los marcadores no son útiles para el diagnóstico de osteoporosis y no sustituyen a las pruebas de medición de masa ósea, pero como pruebas complementarias pueden contribuir a identificar a la población con mayor riesgo de fractura y, sobre todo, predecir precozmente la respuesta terapéutica a un fármaco antirresortivo.

Para comprender su papel en la identificación del aumento del riesgo de fractura, es interesante recordar que un alto recambio óseo, evidenciado por valores elevados de marcadores óseos sensibles, se asocia a un aumento de la fragilidad esquelética. Esta afirmación se fundamenta en dos mecanismos: *a)* el aumento prolongado del recambio puede provocar una pérdida ósea importante y, a su vez, una masa ósea disminuida que determina una reducción de la resistencia del esqueleto, y *b)* el aumento de la actividad osteoclástica puede producir una perforación de las trabéculas que compromete la microarquitectura esquelética y, a su vez, contribuye a la reducción de la resistencia ósea. De hecho, se ha observado que el alto recambio óseo se asocia con un mayor riesgo de fractura vertebral y periférica en mujeres posmenopáusicas y de fractura de fémur en mujeres ancianas, y que esta asociación es independiente del riesgo analizado por la medición de la densidad mineral ósea^{2,3}. Por ello, se ha sugerido que la combinación de marcadores sensibles del recambio y de la medición de la densidad mineral ósea permite identificar, con mayor precisión que cualquiera de estas pruebas aisladamente, a las pacientes con alto riesgo de fractura. Este aspecto es importante, pues permite un enfoque terapéutico de mayor rendimiento en un análisis de coste-efectividad⁴.

La principal utilidad de los marcadores es, sin embargo, la monitorización del tratamiento antirresortivo. En este sentido, cabe destacar que el aumento de la masa ósea inducido por estos fármacos es muy variable en magnitud, lo cual, junto al error de

Correspondencia: Núria Guañabens.
Servicio de Reumatología.
Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: nguanabe@medicina.ub.es

precisión de la densitometría ósea, motiva que habitualmente sea necesario un período largo, entre uno y 2 años, para observar un cambio real de la densidad mineral ósea. Esta consideración es importante en una enfermedad frecuentemente asintomática como la osteoporosis, pues en ausencia de un indicativo de respuesta terapéutica, la paciente puede reducir su adherencia al tratamiento⁵. La utilidad de los marcadores óseos en la monitorización precoz del tratamiento se apoya en los resultados de numerosos estudios, que han demostrado una asociación entre la reducción de los valores de marcadores sensibles a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y un aumento de la masa ósea a largo plazo (2-3 años)^{6,7}. Si bien es cierto que los marcadores óseos no pueden predecir el valor absoluto del cambio en la densidad ósea de un individuo concreto, la reducción del marcador a valores predeterminados (valor de corte en función de su variabilidad y del fármaco utilizado) es un indicativo precoz de eficacia terapéutica. Pero un aspecto todavía más interesante es que los marcadores no sólo permiten identificar a las pacientes que responderán al tratamiento con un aumento de la masa ósea, sino que algunos datos preliminares sugieren que la reducción precoz de los marcadores se asocia a un menor riesgo de fractura vertebral a largo plazo, durante un tratamiento antirresortivo^{8,9}. Es más, algunos datos obtenidos de estudios con bisfosfonatos sugieren que hay un umbral en la reducción del recambio óseo a partir del cual no se consigue una mayor reducción del riesgo de fractura⁹. Estas observaciones se asocian a una falta de correlación lineal entre el aumento de la densidad mineral ósea y la reducción del riesgo de fractura vertebral. En este sentido, numerosos ensayos clínicos con fármacos antirresortivos han evidenciado una reducción similar en el riesgo de fractura, a pesar de las notables diferencias en los aumentos de la densidad mineral. Por ello, se considera que otros factores, independientes de la densidad mineral, contribuyen a la protección frente a la fractura durante el tratamiento. Entre estos factores destaca la reducción del recambio óseo, la preservación de la microarquitectura esquelética y, en conjunto, la mejoría de la calidad ósea^{10,11}. Los marcadores óseos reflejarían alguno de estos aspectos, por lo que su determinación, si se confirman estos resultados preliminares, podría contribuir de forma importante a mejorar el seguimiento de las pacientes con osteoporosis tratadas con fármacos antirresortivos. Si bien la utilidad de los marcadores óseos se ha estudiado mayoritariamente en la osteoporosis, por ser la enfermedad metabólica ósea más frecuente, hay otros procesos patológicos en los que estas pruebas de laboratorio tienen un interés potencial. Así, se ha evaluado su utilidad en diversas enfermedades endocrinológicas que cursan con un aumento del remodelado óseo (hiperparatiroidismo,

hipertiroidismo, etc.), así como en la detección precoz y en la valoración de metástasis óseas. Pero es especialmente en la enfermedad ósea de Paget en la que los nuevos marcadores óseos tienen una gran utilidad clínica. Durante años, la actividad de esta enfermedad se ha evaluado mediante la determinación de los marcadores clásicos, la fosfatasa alcalina total y la excreción de hidroxiprolina; todavía en la actualidad, la mayoría de los ensayos terapéuticos siguen utilizando el marcador clásico de formación, la fosfatasa alcalina total, como parámetro de respuesta terapéutica. Sin embargo, algunos estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto que los nuevos marcadores, la fosfatasa alcalina ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I como marcadores de formación y NTx en orina como marcador de resorción, tienen una mayor eficiencia diagnóstica en la evaluación de la actividad de la enfermedad y en la valoración de la respuesta terapéutica a los bisfosfonatos¹²⁻¹⁴. Considerando estos aspectos, es cierto que cuando la enfermedad es muy activa, la fosfatasa alcalina total refleja adecuadamente la actividad, pero cuando la afección es monostótica o de leve intensidad, los nuevos marcadores son más sensibles para analizar su actividad. Si ello es importante para evaluar el grado de afección pagética, lo es todavía más para monitorizar la respuesta terapéutica, especialmente cuando en la actualidad se dispone de fármacos eficaces para su control, pero de elevado coste económico.

Como consideración final, cabe destacar que los marcadores bioquímicos del recambio óseo son pruebas de laboratorio que contribuyen a una mejor evaluación y un seguimiento terapéutico de los pacientes con una enfermedad metabólica ósea. El progresivo perfeccionamiento de los métodos de su determinación, el desarrollo de marcadores más sensibles y su uso apropiado por parte del clínico están contribuyendo a delimitar su papel en el ámbito de la patología ósea.

Bibliografía

1. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11 (Suppl 6):1-17.
2. 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.
3. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
4. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Bréart G,

- Meunier PJ, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998;8:563-9.
5. Seibel MJ, Baylink DJ, Farley JR, Epstein S, Yamauchi M, Eastell R, et al. Basic science and clinical utility of biochemical markers of bone turnover. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:125-33.
 6. Braga de Castro Machado A, Hannon R, Eastell R. Monitoring alendronate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;14:602-8.
 7. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1431-8.
 8. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmás 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.
 9. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Garnero P, Chines A, Pack S, et al. Antifracture efficacy of risedronate: prediction by change in bone resorption markers. *Osteoporos Int* 2002;13 (Suppl 1):42.
 10. Chesnut CH III, Rosen CJ, for The bone quality discussion group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res* 2001;16: 2163-72.
 11. Riggs BL, Melton LJ III. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2002;17:11-4.
 12. Álvarez L, Peris P, Pons F, Guañabens N, Herranz R, Monegal A, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphic indices in assessment of Paget's disease activity. *Arthritis Rheum* 1997; 40:461-8.
 13. Álvarez L, Guañabens N, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Deulofeu R, et al. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1995;10:458-65.
 14. Álvarez L, Guañabens N, Peris P, Vidal S, Ros I, Monegal A, et al. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to the treatment of Paget's disease. *Bone* 2001;29:447-52.
-

Nota editorial

El Comité de Redacción de la REVISTA ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA quiere felicitar al Dr. Jaume Rotés Querol por la obtención de la condecoración Creu de Sant Jordi de la Generalitat de Catalunya, que el Govern de la Generalitat de Catalunya tuvo a bien concederle en consideración a su carrera profesional y destacadas contribuciones científicas.