

Comparación entre diferentes marcadores de metabolismo óseo tras una dosis de bifosfonato intravenoso en pacientes con osteoporosis

SENABRE GALLEGO JM¹, ROMÁN IVORRA JA², DÍEZ PÉREZ A³, IVORRA CORTÉS J², BARBER VALLÉS X³, CANÓS LLACER I⁴, MENDOZA CID J⁴

1 Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa (Alicante)

2 Servicio Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia

3 Servicio Medicina Interna - Hospital del Mar - Barcelona

4 Servicio Análisis Clínicos - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia

5 Centro de Investigación Operativa - Universidad Miguel Hernández de Elche - Alicante

Correspondencia: José Miguel Senabre Gallego - Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 03570 Villajoyosa - Alicante

✉ senabre@hotmail.es

RESUMEN

Fundamento: Tras iniciar un tratamiento antirresorptivo se observa un marcado descenso de los marcadores de metabolismo óseo (MBO), que se ha relacionado con un aumento a largo plazo de la densidad mineral ósea (DMO). Los MBO se han utilizado para identificar de manera temprana a los pacientes que no están respondiendo al tratamiento o que, más probablemente, no cumplan con la medicación prescrita.

Objetivos: Describir la variación de 4 MBO, tras la infusión de un bifosfonato intravenoso en pacientes con osteoporosis.

Material y métodos: Se han realizado análisis de 4 MBO, dos de formación: osteocalcina (OC) y propéptido aminoterminal de procolágeno 1 (P1NP) en sangre, y dos de resorción: y β -CrossLaps (BCTX) en sangre y deoxipiridinolina (DPD) en orina a pacientes con osteoporosis antes y después de haber recibido tratamiento con un bifosfonato intravenoso. Se establecieron puntos de corte para cada marcador según las recomendaciones de la IOF (-40% OC, -40% P1NP, -55%

BCTX y -30% DPD) y se clasificó a los pacientes como respondedores o no respondedores. Se realizó análisis estadístico utilizando el test de χ^2 .

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes (40 mujeres y 5 hombres): 40 pacientes recibieron 5 mg de zoledronato y 5 pacientes 3 mg de ibandronato. 25 pacientes (58,1%) respondieron al tratamiento según los valores de OC; 32 (76,2%) P1NP; 26 (65%) BCTX; 12 (26,7%) DPD. El análisis estadístico de pacientes respondedores revela diferencias significativas al comparar DPD con el resto, posiblemente por las dificultades en la correcta recogida de la muestra.

Conclusiones: Los marcadores sanguíneos P1NP, BCTX y OC descendieron por debajo del punto de corte en un mayor porcentaje de pacientes, por lo que probablemente son más sensibles que DPD determinada en orina, para evaluar la respuesta al tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

TABLA 1

PORCENTAJE DE DESCENSO					
	N	Mínimo	Máximo	Media	SD
PINP	42	-27,54	92,99	52,2	30,9
BCTX	42	-75,00	95,05	59,7	34,8
OC	43	-85,42	88,37	35,4	35,0
DPD	38	-133,33	72,13	9,0	43,0

*El porcentaje de descenso es diferente (p -valor <0.02) para todos los marcadores excepto entre PINP y BCTX.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por un descenso de la masa ósea y un deterioro estructural del tejido óseo, lo que provoca fragilidad y, en consecuencia, un aumento de la probabilidad de sufrir fracturas.

El objetivo del tratamiento es evitar la presentación de estas fracturas por fragilidad. La presencia o ausencia de fracturas durante el primer año de haber instaurado el tratamiento no son concluyentes para afirmar si estamos ante un fracaso o un éxito terapéutico ya que su incidencia es baja y los períodos de latencia terapéutica son prolongados. Es por ello que debemos encontrar medios para evaluar precozmente la eficacia del tratamiento y que nos aproximen lo más posible a la respuesta de cada paciente, sin tener que esperar a la aparición de una nueva fractura.

La medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría dual de rayos X (DXA), es un marcador subrogado de eficacia que ha sido utilizado ampliamente en ensayos clínicos. Los medicamentos antirresortivos inducen un aumento significativo de la DMO en contraste con el progresivo descenso que se produce en las mujeres sin tratamiento (0,5-2% por año)¹. Sin embargo, el uso de la DXA en la monitorización individual del tratamiento a corto plazo presenta diversos inconvenientes. Su uso no es adecuado para monitorizar tratamientos que inducen un pequeño incremento en la DMO como el raloxifeno. Además la DXA no es apropiada para detectar los responde-

dores al tratamiento con cualquier terapia antirresortiva al año, ya que el cambio puede estar dentro de la variabilidad de la técnica².

Por otra parte, los factores que determinan la resistencia del hueso a las fracturas son complejos, se relacionan con la microarquitectura ósea y no sólo con la DMO. Está documentado que el tratamiento con antirresortivos también reduce significativamente la tasa de fracturas en pacientes en las que no se observa un aumento de la masa ósea o incluso con pérdida de la misma en la DXA. Por tanto la DXA como método de monitorización del tratamiento antirresortivo en pacientes con osteoporosis es cuestionable^{3,4}.

Los marcadores de metabolismo óseo (MBO) son derivados de la acción del osteoblasto o del osteoclasto que se liberan al torrente sanguíneo, pudiendo ser determinados posteriormente en sangre y orina como indicadores del remodelado óseo. Pueden ser péptidos, enzimas e incluso cationes como la eliminación del calcio en la orina. Después de iniciar un tratamiento antirresortivo se observa un fuerte descenso de los MBO que ya es valorable a los 3-6 meses y se ha relacionado con un aumento a largo plazo de la densidad mineral ósea DMO⁵. Los MBO se han utilizado para identificar de manera temprana a los pacientes que no están respondiendo al tratamiento o que, más probablemente, no cumplan con la medicación prescrita. En los últimos tiempos, los MBO han mejorado notablemente su calidad, lo que se debe principalmente a que se

determinan de manera automatizada y en suero/plasma en lugar de en orina.

En el presente estudio hemos comparado el comportamiento de 4 MBO, dos de formación: osteocalcina (OC) y propéptido aminoterminal de procolágeno 1 (PINP), ambos en sangre, y dos de resorción: β -CrossLaps (BCTX) en sangre y deoxipiridinolina (DPD) en orina, tras una única infusión de un bifosfonato intravenoso.

OBJETIVOS

Describir la variación de 4 MBO, tras la infusión de un bifosfonato intravenoso en pacientes con osteoporosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han realizado análisis de 4 MBO (Roche Elecsys[®]), dos de formación: osteocalcina (OC) y propéptido aminoterminal de procolágeno 1 (PINP) en sangre, y dos de resorción: y β -CrossLaps (BCTX) en sangre y deoxipiridinolina (DPD) en orina a pacientes con osteoporosis antes y después de haber recibido la primera infusión de un bifosfonato intravenoso (zoledronato o ibandronato) desde enero de 2007 hasta mayo de 2009. Ambos análisis (sangre y orina) se obtuvieron en ayunas a primera hora de la mañana.

El diagnóstico de osteoporosis se realizó por DMO ($\leq -2,5$ desviaciones estándar por debajo de la media en mujeres premenopáusicas) o bien por la existencia de fracturas por fragilidad.

Una vez obtenidas las dos muestras se calculó el descenso de los valores iniciales en porcentaje y se halló la media y la desviación estándar para cada MBO. Se establecieron puntos de corte expresados como descenso de los valores iniciales en porcentaje para cada marcador según las recomendaciones de la IOF (Internacional Osteoporosis Foundation)⁶. Con el uso de estos puntos de corte se obtiene una especificidad del 90% en la predicción de una respuesta positiva de la DMO (+3%): -40% para la OC, -40% para PINP, -55% para BCTX y -30% para DPD. Se clasificó a los pacientes como respondedores o no respondedores dependiendo de que el

TABLA 2

PROPORCIÓN DE PACIENTES RESPONDEDORES

Marcadores	Respondedor	No respondedor
P1NP	32 (76,2%)	12 (23,8%)
OC	25 (58,1%)	18 (41,9%)
BCTX	26 (65%)	14 (35%)
DPD	12 (26,7%)	25 (67,6%)

TABLA 3

P-VALOR DEL TEST DE COMPARACIÓN DE PROPORCIONES DE PACIENTES RESPONDEDORES

	P1NP	OC	BCTX
OC	0.5969	–	
BCTX	0.2279	0.6774	–
DPD	p<0,001	0.0086	0.0380

marcador hubiera descendido hasta el punto de corte establecido.

El análisis estadístico se realizó comparando tanto el porcentaje de descenso de los diferentes marcadores (test de ANOVA) como las proporciones de pacientes respondedores (test T de muestras independientes). Para el estudio de la dependencia de resultados se utilizó el test de χ^2 y el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Se determinaron los MBO de 45 pacientes (40 mujeres y 5 hombres) con osteoporosis antes y después de recibir tratamiento con un bifosfonato intravenoso: 40 pacientes recibieron 5 mg de zoledronato y 5 pacientes 3 mg de ibandronato. El intervalo medio de tiempo entre la infusión y la analítica posterior fue de 104±41 días.

BCTX descendió un 59,7% ± 34,8 (media ± SD); P1NP 52,2% ± 30,9; OC 35,4%±30,0; DPD 9,0%±43,0 (Tabla 1). 32 pacientes (76,2%) respondieron al tratamiento según los valores de P1NP; 26 (65%) según BCTX; 25 (58,1%) según OC; 12 (26,7%) según DPD (Tabla 2).

El test de ANOVA del porcentaje medio de descenso revela diferencias significativas (p-valor<0.02) para todos los marcadores excepto entre P1NP y BCTX. El test T de comparación de proporciones de pacientes respondedores (Tabla 3) no encuentra diferencias significativas, excepto entre DPD y el resto de marcadores. El coeficiente de Pearson mostró una correlación significativa para todos los MBO excepto entre P1NP y DPD (Tabla 4).

TABLA 4

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON

		P1NP	OC	BCTX	DPIR
P1NP	Pearson	1	,584(**)	,470(**)	,247
	Sig.		,000	,002	,146
	N	42	42	42	36
OC	Pearson	,584(**)	1	,435(**)	,440(**)
	Sig.	,000		,004	,007
	N	42	43	42	36
BCTX	Pearson	,470(**)	,435(**)	1	,396(*)
	Sig.	,002	,004		,017
	N	42	42	42	36
DPIR	Pearson	,247	,440(**)	,396(*)	1
	Sig.	,146	,007	,017	
	N	36	36	36	38

** p< 0.01

* p< 0.05

DISCUSIÓN

Tanto los dos marcadores de formación OC y P1NP, como el BCTX de resorción se detectan en sangre. Sin embargo el marcador DPD es excretado en orina y para su correcta determinación se debe recoger la primera o segunda orina de la mañana, antes de las 10 a.m. para evitar cualquier variación diaria. Además, para corregir las variaciones en el flujo urinario, los resultados se deben ajustar a la concentración urinaria de creatinina, y por lo tanto se pueden ver afectados por variaciones en la función renal y en la masa muscular.

En diversos estudios realizados con BCTX las fluctuaciones en las muestras

de suero fueron menores y su fiabilidad mayor que los análisis en orina^{7,8}.

En el presente estudio BCTX y P1NP han sido los marcadores que han presentado mayor porcentaje de descenso, 59,7% y 52,2% respectivamente y P1NP ha sido el marcador que ha disminuido por debajo del punto de corte preestablecido en mayor número de pacientes (32; 76,2%) seguido por BCTX (26; 65%) y OC (25; 58,1%). Por otra parte la DPD ha descendido claramente en menor número de pacientes (12, 26,7%), posiblemente debido a las dificultades en la correcta obtención de la muestra de orina.

Por lo tanto probablemente los MBO sanguíneos son más adecuados que los

urinarios para monitorizar los cambios en el metabolismo óseo.

Aunque el estudio sólo ha incluido bifosfonatos intravenosos, es probable que los marcadores detectados en suero sean también más adecuados para monitorizar la adherencia y la respuesta al tratamiento con bifosfonatos orales.

Hay que tener en cuenta que este es un estudio descriptivo, con un escaso número de pacientes y no se han comparado los resultados con el posterior aumento de DMO ni con la incidencia de fracturas, que sería el estándar oro para identificar el MBO de mayor utilidad al evaluar la repuesta al tratamiento, por lo que las conclusiones que se pueden extraer son limitadas.

CONCLUSIONES

Tras una única infusión de bifosfonato intravenoso, los marcadores PINP,

BCTX y OC, que se determinan en sangre, muestran mayor porcentaje de descenso que DPD, determinada en orina, y descienden por debajo del punto de corte en un mayor porcentaje de pacientes, por lo que probablemente son más sensibles para evaluar la respuesta al tratamiento con bifosfonatos intravenosos. El análisis estadístico de pacientes respondedores revela diferencias significativas al comparar DPD con el resto, posiblemente por las dificultades en la correcta recogida de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

1 . Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1998;338:736-46.
 2 . Delmas PD. Markers of Bone Turnover for Monitoring Treatment of Osteoporosis with Antiresorptive Drugs. Osteoporos Int. 2000. Suppl. 6: 566-76.
 3 . Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ et al. Improvement

in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002; 112:281-289.
 4 . Angelo Licata. Bone density vs bone quality: What's a clinician to do? Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009; 76(6):331-336.
 5 . Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Bone. 1999 Mar;24(3):237-44.
 6 . International Osteoporosis Foundation. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int. 2000. Suppl 6:2-17.
 7 . Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, et al. Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. Clin Chem. 2001 Aug;47(8):1410-4.
 8 . Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. Clin Chem. 2001 Apr;47(4):694-702.

Boletín de suscripción



Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Valenciana de Reumatología y desea recibir puntualmente nuestra revista rellene, por favor, el presente boletín de suscripción.

Datos del suscriptor

Nombre Apellidos
 Especialidad
 Centro de trabajo
 Ciudad Provincia
 Teléfono de trabajo E-mail

Dirección de envío de la revista

Nombre Apellidos
 Dirección
 Ciudad Provincia Código postal

Cupón de suscripción

Sí, deseo suscribirme a la revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología durante un año (2 números), al precio de 25 euros.

Forma de pago

Transferencia bancaria a la c/c de la Sociedad Valenciana de Reumatología:
 La Caixa, c/c. nº: 2100 2764 72 0200053485

Fecha y firma

Enviar fotocopia de esta página a la siguiente dirección:
 Sociedad Valenciana de Reumatología
 (Suscripción Revista Valenciana de Reumatología)
 Avda de la Plata, nº 20
 46013 Valencia