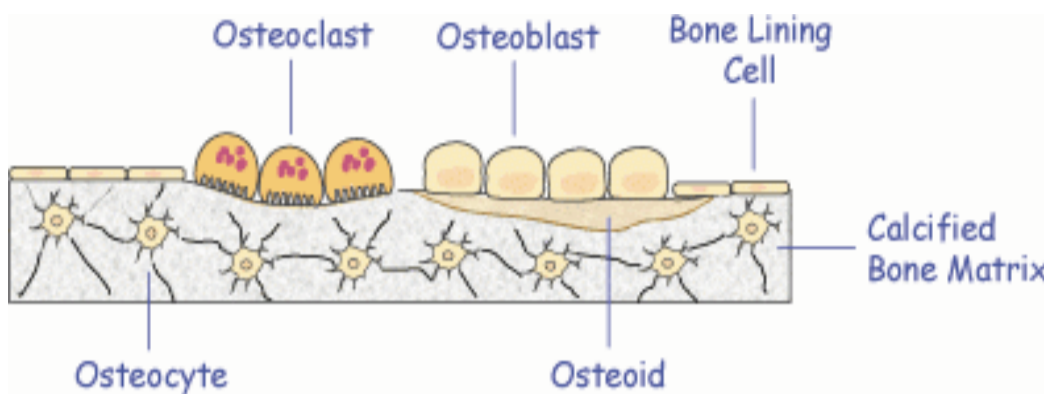
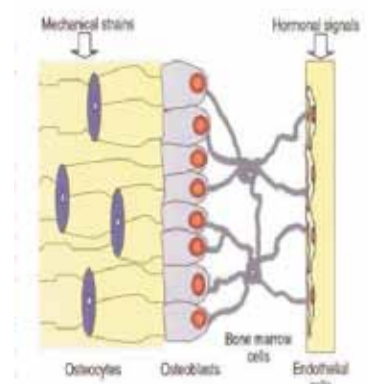


•• Marcadores Óseos ••

Dra. Silvana Montero / Dpto. de Endocrinología

ASPECTOS CLÍNICOS

- Los marcadores óseos son marcadores bioquímicos presentes en suero y orina que **reflejan la actividad de todo el esqueleto y el recambio óseo**. En contraste, la densitometría y la radiografía, proporcionan un cuadro estático de un sitio específico del esqueleto.
- Estos marcadores son productos secretados por las células óseas, que se liberan al torrente sanguíneo y pueden ser **determinados en sangre y/o en orina**.
- El remodelado óseo es el resultado de dos actividades: a) la **producción de hueso nuevo**, mediado por **osteoblastos** y b) la **pérdida (resorción) de hueso viejo** que es realizado por los **osteoclastos**.
- La cantidad de masa ósea depende del balance entre estas actividades, es decir, del ritmo del recambio óseo.



UTILIDAD CLÍNICA

- Su expresión junto con otros datos clínicos, puede utilizarse en la evaluación de pacientes con riesgo de sufrir **osteoporosis**, y para determinar rápidamente la adherencia al tratamiento. Asimismo, son útiles para la **evaluación de la tasa de recambio óseo** y el incremento en el **riesgo de sufrir fracturas**.
- Identificar individuos con elevado remodelamiento óseo**, permitiría aplicar en forma preventiva un tratamiento antirresortivo que disminuya el remodelamiento evitando así la pérdida de hueso.
- Son métodos poco invasivos, que ayudan al **diagnóstico y seguimiento terapéutico de enfermedades metabólicas óseas** (enfermedad de Paget, osteomalacia).

INTERPRETACIÓN

La interpretación del valor de un marcador bioquímico de remodelamiento óseo es complicada debido a los distintos factores que podrían influir en sus resultados y que por lo tanto deben tenerse en cuenta. Entre ellos se encuentran las condiciones preanalíticas, sus características analíticas de sensibilidad y especificidad y su variabilidad biológica. No se deben comparar resultados de distintos laboratorios, sino seguir a los pacientes siempre con la misma metodología y en el mismo laboratorio.

La etapa preanalítica incluye la preparación del paciente antes de la obtención de la muestra (horas de ayuno, dieta previa) y tipo de muestra (suero-orina), anticoagulantes usados, temperatura de manipulación y almacenamiento, ciclos de congelamiento y descongelamiento, entre otros. Todas estas fuentes de variabilidad técnicas son importantes y pueden ser controladas.

La variación analítica es función de la reproducibilidad y exactitud de las técnicas empleadas. Las muestras sanguíneas presentan menos variación analítica que las urinarias. La variabilidad biológica, depende de la regulación del remodelamiento óseo relacionado con factores mecánicos (actividad física y fuerza muscular) y humorales (concentración de calcio y fosfatos, hormonas, vitamina D, citoquinas) que actúan sobre las células óseas para el reclutamiento, proliferación y función celular. Ciertos factores biológicos como la edad, género, etnicidad, etc. no pueden modificarse, y por lo tanto deben tenerse en cuenta para la correcta interpretación de los resultados.

Marcadores de Formación:

- Fosfatasa Alcalina Total (FAL)**: existen distintas isoenzimas: placentaria, intestinal, de células germinales, hepática, hueso y riñón. La isoenzima de fosfatasa alcalina encontrada en el hígado, huesos y riñones es el principal componente de esta enzima en el suero, es por lo tanto un pobre indicador de formación ósea. Por su fácil realización y bajo costo se continúa utilizando para evaluar cambios en el remodelamiento en sujetos con función hepática normal. Contrariamente es un buen marcador óseo para determinar la actividad y realizar el seguimiento terapéutico de la enfermedad de Paget.
- Fosfatasa Alcalina Ósea (FAO)**: es sintetizada por los osteoblastos maduros y sus precursores. Juega un rol importante en la formación e iniciación de la mineralización ósea. La medición de su actividad en suero es una medida indirecta del proceso de formación, más sensible y específica que la FAL. Presenta poca variabilidad entre sujetos, baja variabilidad metodológica y biológica. Su mayor utilidad radica en detectar el incremento del remodelamiento óseo durante postmenopausa.
- Osteocalcina (OC)**: péptido sintetizado por los osteoblastos en los últimos estadios de formación ósea. Es la proteína no-colágena más abundante en el hueso. Regula la homeostasis del calcio. Se incrementa con el aumento del remodelado óseo, como en hiperparatiroidismo primario o secundario y en la enfermedad de Paget. Los niveles de OC son un buen indicador del ritmo de remodelado óseo cuando la resorción y la formación se encuentran acopladas. En casos como la osteoporosis postmenopáusicas, donde la resorción y la formación se encuentran desacopladas, la OC sólo sirve como marcador de formación ósea.

Marcadores de Resorción

- Calciuria**: el calcio urinario de 24 hs. proviene del metabolismo general y representa la cantidad filtrada por los glomérulos y no reabsorbida a nivel de los túbulos renales, y la calciuria de 2 hs. se mide en la 2ª orina de la mañana recogida en ayunas después de ingerir 200 ml de agua destilada. Se expresa en mg/gr de creatinina ó mg/ 24 hs. Ambas muestras son poco específicas y sensibles, pero como se trata de un marcador muy económico y accesible a cualquier laboratorio de rutina, se lo utiliza actualmente para detectar cambios en el recambio óseo.
- Hidroxiprolina**: es una forma hidroxilada del aminoácido prolina y se encuentra principalmente en el colágeno. La hidroxiprolina libre excretada en la orina puede servir como un buen marcador de pérdida ósea. El aumento del remodelado óseo puede elevar los niveles de hidroxiprolina urinaria. Los niveles de hidroxiprolina varían significativamente día a día. La hidroxiprolina presente en las comidas puede alterar las mediciones, para evitar los resultados inexactos debido a las fuentes dietéticas, los pacientes deben realizar una dieta libre de gelatina y restringido su ingesta de colágeno (carnes, aderezos y helados). La prueba es antigua, esta cayendo en desuso, tiene un alto coeficiente de variación, es manual y muy engorrosa. Presenta gran variabilidad biológica. No es específica de hueso, ya que se encuentra también presente en cartílago.
- Deoxipiridinolinas (DPD)**: es un producto de entrecruzamiento del colágeno tipo I, que se ubica casi exclusivamente en hueso y dentina. La DPD urinaria es específica como marcador de resorción ósea. Como el tejido óseo es el mayor reservorio de colágeno tipo I del cuerpo y se remodela más rápidamente que el resto del de los tejidos conectivos, se considera que la mayoría de la DPD presente en la orina de un adulto será la que provenga de la resorción ósea. No es necesario realizar una dieta previa para su determinación. La excreción urinaria de deoxipiridinolina varía con la edad y aumenta en pacientes con hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget.
- Beta Cross Laps (CTX)**: es el telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I. Es uno de los marcadores óseos que presenta mayor sensibilidad y especificidad en este momento y puede evaluarse en suero ó plasma en forma automatizada. Determina en forma más sensible el aumento en la resorción ósea resultante en el hiperparatiroidismo primario y la disminución en pacientes con osteoporosis en respuesta a tratamiento antirresortivo.

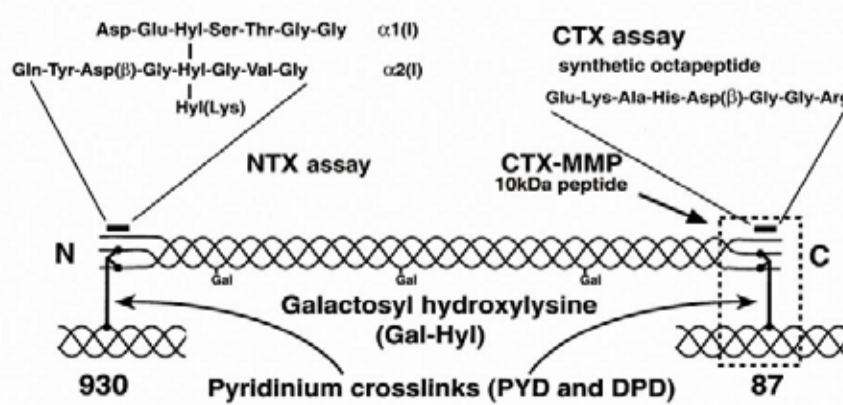


Figure 5. Molecular basis of currently used markers of type I collagen-related degradation. For more details, see text and Table 1. Figure courtesy Dr Simon Robins, Aberdeen.

Referencias:

- Abe Y, Ishikawa H, Fukao A. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 51-9.
- Alvarez H, Santana M, Casas E. Variabilidad Analítica y Biológica de los Marcadores de Osteoporosis. *Rev Cubana de Reumatología* 2006; Capítulo VIII p. 9-10.
- Rev Metab Oseo Min 2003; 1(3):91-98.
- Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ. Interlaboratory variation of Biochemical Markers of Bone Turnover. *Clin Chem* 2001; 47: 1443-50.
- Diaz-Diego EM, Diaz-Martin MA, De la Piedra C, Rapado A. Lack of correlation between levels of osteoclastin and bone alkaline phosphatase in healthy control and postmenopausal osteoporotic women. *Horm Metab Res* 1995; 27:151-14.
- J Clin Biochem Rev* Vol 26 November 2005.