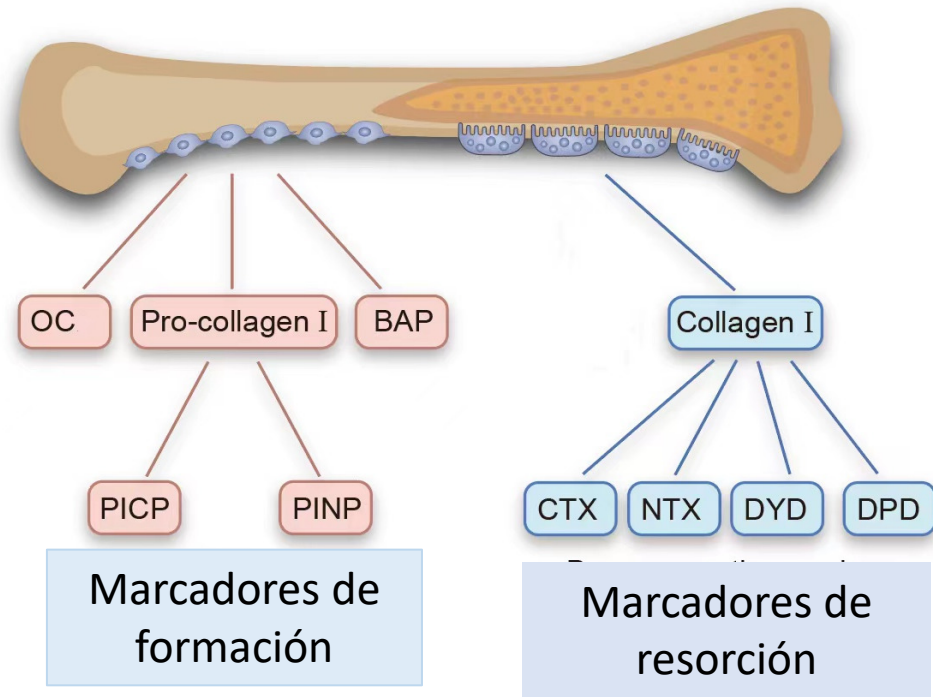


Una revisión crítica de los marcadores de recambio óseo

Dra. María Soledad Velasco
Endocrinología
Clínica Alemana





- Osteoblastos sintetizan moléculas de procolágeno tipo 1, osteocalcina y fosfatasas alcalinas
- Osteoclastos producen resorción ósea. Se degradan de moléculas de colágeno
- La precisión con que estos marcadores reflejan remodelamiento óseo varía entre los marcadores.
- P1NP y CTx han sido identificados como los marcadores más promisorios para formación y resorción ósea , respectivamente.

Los niveles los marcadores reflejan actividad y número de osteoblastos y osteoclastos → estiman remodelamiento óseo

Marcadores de recambio óseo (MRO) usados en clínica

Formación ósea	N-propéptido de colágeno tipo 1(P1NP)*	Suero o plasma
	Osteocalcina (OC)	Suero o plasma
	Fosfatasas alcalinas óseas*	Suero
Resorción ósea	Telopéptido C-terminal de colágeno tipo 1 (CTx)	Suero, plasma u orina
	Telopectido N-terminal de colágeno tipo 1 (NTx)	Suero, plasma u orina
	Deoxipiridolina	Orina
	Fosfatasa acidas tartrato-resistentes (TRACP)*	Suero o plasma

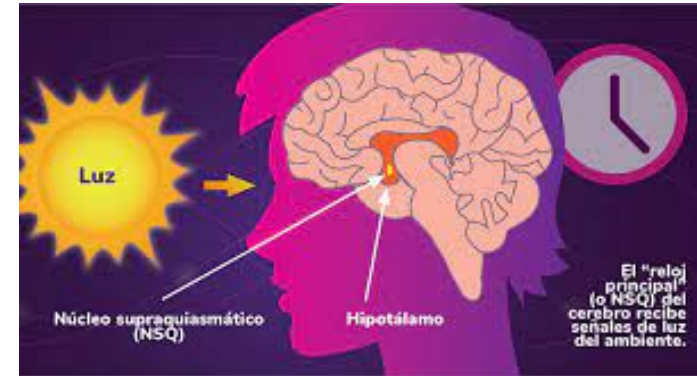
*Pueden usarse en insuficiencia renal

Eastell et al. Eur J of Endocrinol 2018

Mujer posmenopáusica

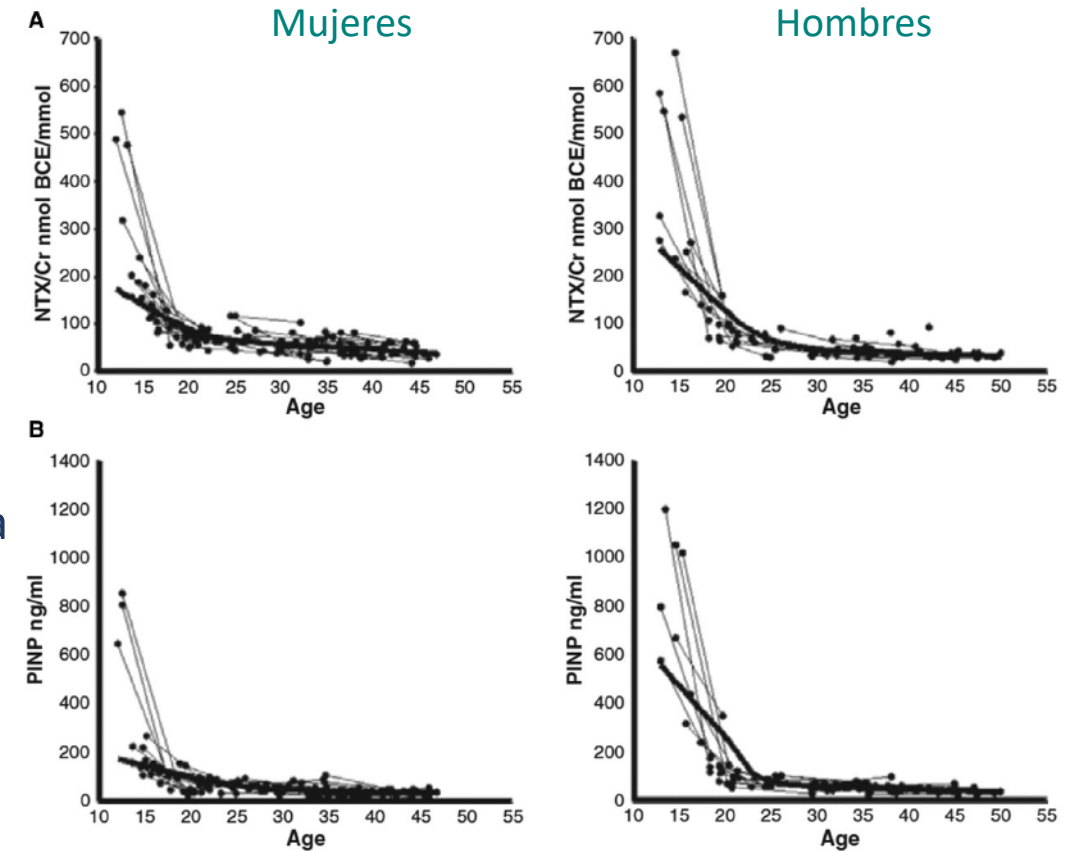
	UC Christus	HCUCH	Clínica Alemana
C- Telopéptido Terminal (CTx)	0.104 - 1.008 ng/ml 104 - 1008 pg/ml	370 – 450 pg/ml	< 1.008 ng/ml
P1NP		16 – 73 ng/ml	
Osteocalcina		21-24 ng/ml	

Factores que afectan MRO

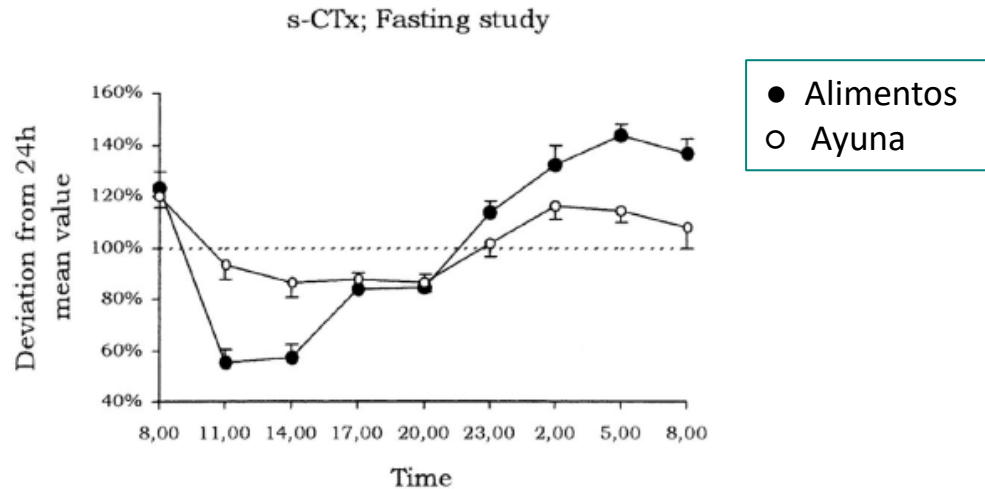


Efectos de edad y sexo en MRO

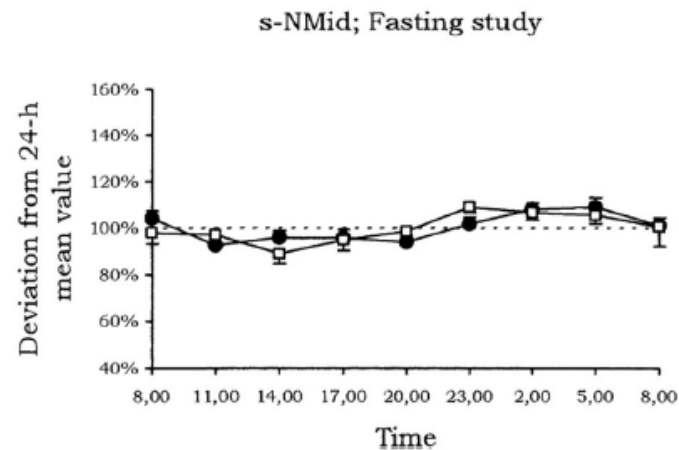
- Peak de MRO en desarrollo puberal Tanner II o III
- Disminución paulatina hasta edad adulta
- En adultos se mantienen estables
- Hombres tienen mayores niveles de MRO que mujeres hasta la edad de menopausia
- En posmenopausia aumentan MRO al disminuir estrógenos



Ritmo circadiano y alimentos en MRO



- El CTx tiene ritmo circadiano, con niveles más elevados en la mañana y niveles más bajos a las 2 pm
- Alimentos disminuyen marcadores de resorción y formación, el efecto es más marcado en resorción.
- P1NP no se afecta por alimentos



Fractura

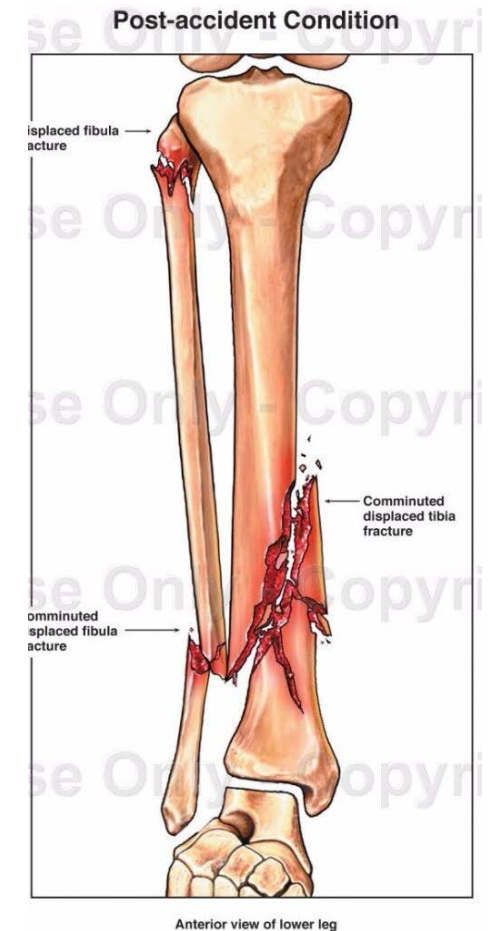
- 1º aumentan marcadores de resorción (2-4 sem)
- 2º aumentan marcadores de formación
- Normalizan al año post fractura

Ejercicio

- Trote ↑OC y CTx
- Caminar y ciclismo ↑ FA
- Ejercicio intenso aumenta formación ósea
- Ejercicio prolongado > 60 min ↑ CTx

Inmovilización

- Aumenta resorción y disminuye formación



Factores que afectan MRO

	Formación	Resorción	
Ritmo circadiano	↑ noche y mañana	↑ noche y en la mañana	Medir en mañana (7-10 am)
Alimentos		↓	Medir en ayunas
Ejercicio	↑	↓	No hacer ejercicio intenso noche previa
Glucocorticoides	↓		Considerar dosis, usar marcadores resorción
Inhibidores aromatasa	↑	↑	
Posmenopausia		↑	Rangos en pre y posmenopausia distintos
Reposo/inmovilidad	↓	↑	Considerar niveles basales diferentes
Fractura	↑	↑	No evaluar

Utilidad clínica de MRO



¿Sirven para el diagnóstico de osteoporosis y fracturas?

- El diagnóstico de osteoporosis se basa en DMO o fracturas de bajo impacto
- Los pacientes con osteoporosis tienen ↑ de los MRO (pero la asociación es débil)
- Niveles elevados (>1.5) podrían ser útiles para estudiar causas 2as de OSP
- Hay una asociación significativa, pero modesta, entre MRO y riesgo de fractura. Pero no se realizó estudio de interacción de MRO y otros factores de riesgo
- No sirven para diagnosticar osteoporosis ni predecir fracturas

MRO y predicción de pérdida ósea

- Niveles elevados de MRO se asocian a pérdida ósea más rápida, mayormente pérdida cortical
- Estas asociaciones son moderadas y su uso individual es limitado
- Tienen bajo valor predictivo para categorizar a pacientes como perdedoras rápidas o lentas
- Tienen utilidad limitada para predecir pérdida ósea

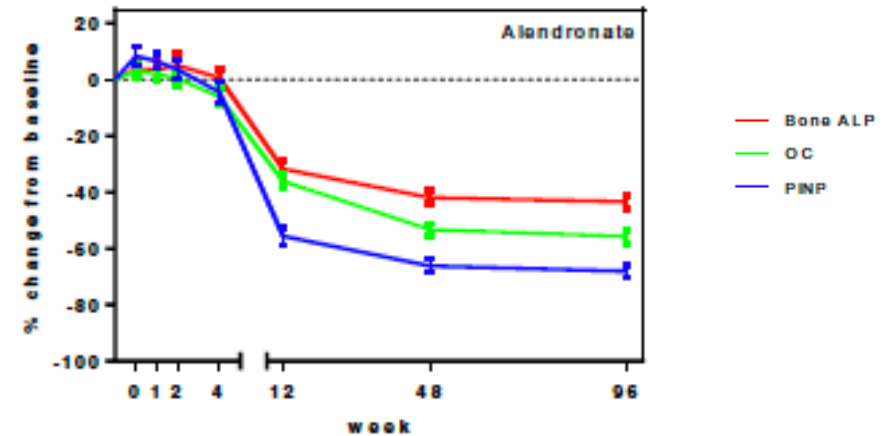
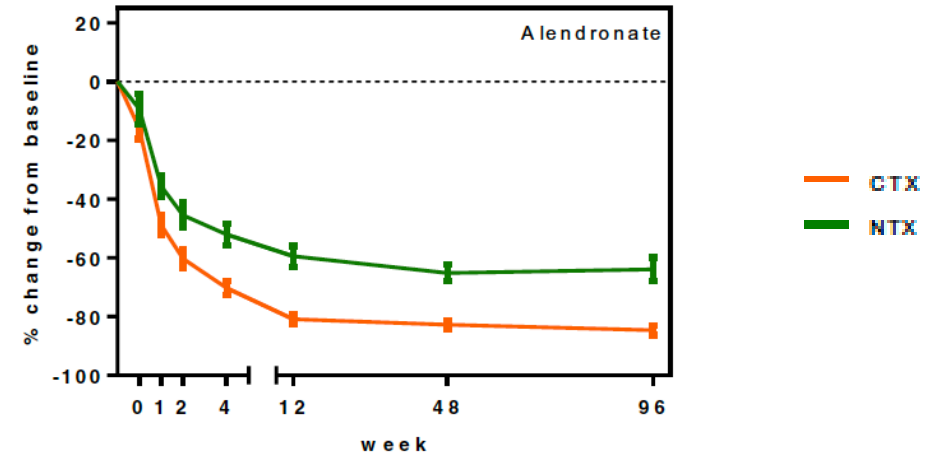
- Antirresortivos:

- ↓ precoz marcadores de resorción ósea

- ZOL – Den días
- ALN 3 meses

- ↓ más tardía marcadores de formación ósea

- ZOL – Den 3 meses
- ALN 6 meses



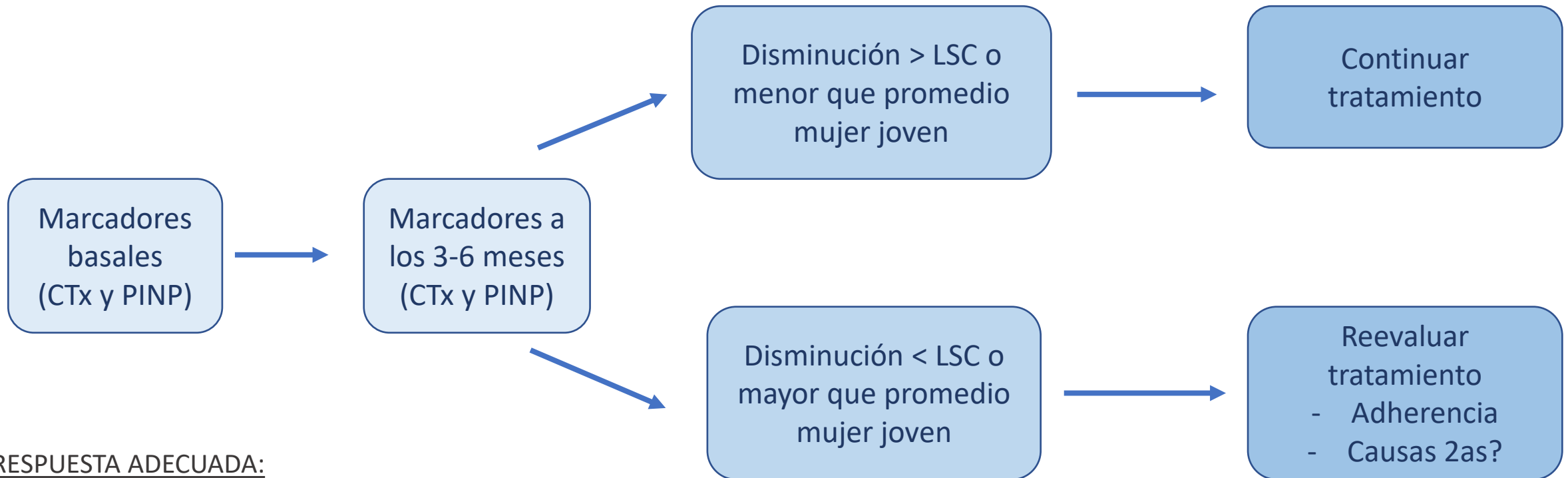
¿Sirven para evaluar tratamiento con BPs?

- Mejor adherencia a BPs produce mayor ↓ CTx y PINP
- Los pacientes con buena respuesta de MRO a uso de BPS tienen mayor ↑ de DMO y mejor eficacia anti-fractura
- **Consenso IOF y ECTS sugieren :**
 - Medir CTx y/o P1NP previo al inicio de BPs orales
 - Medir marcadores a los 3-6 meses
 - Respuesta adecuada → control anual y DMO 12-24 meses
 - Sin respuesta adecuada → adherencia, evaluar causas 2as, parenteral

RESPUESTA ADECUADA:

- Disminución > LSC:
 - CTx > 100 ng/L
 - P1NP > 10 ug/L
- Menor que X mujer premenop:
 - CTx < 300 ng/L
 - P1NP < 35 ug/L

Algoritmo propuesto

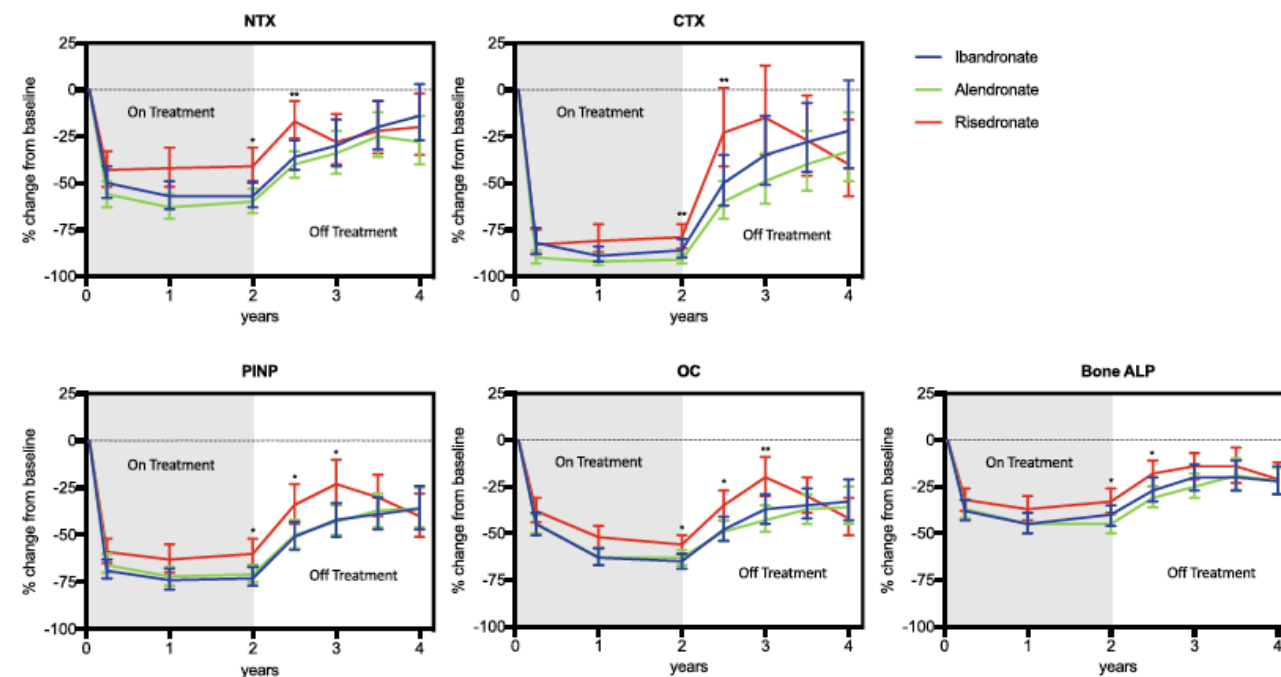


RESPUESTA ADECUADA:

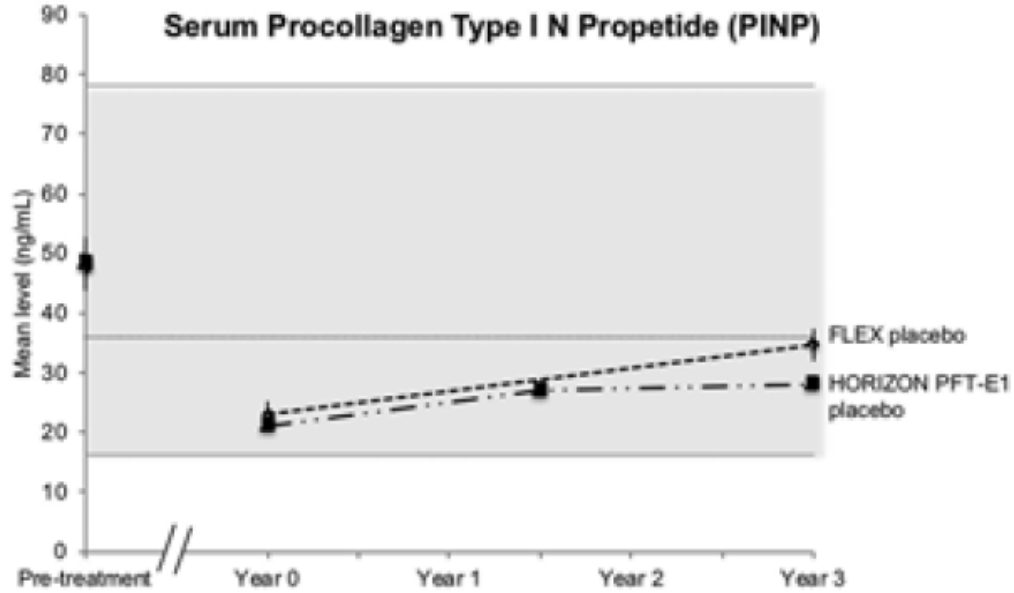
- Disminución > LSC: CTx >100 ng/L o PINP > 10 ug/L
- Menor que X mujer premenop: CTx < 300 ng/L o PINP < 35 ug/L

MRO y suspensión de BPs

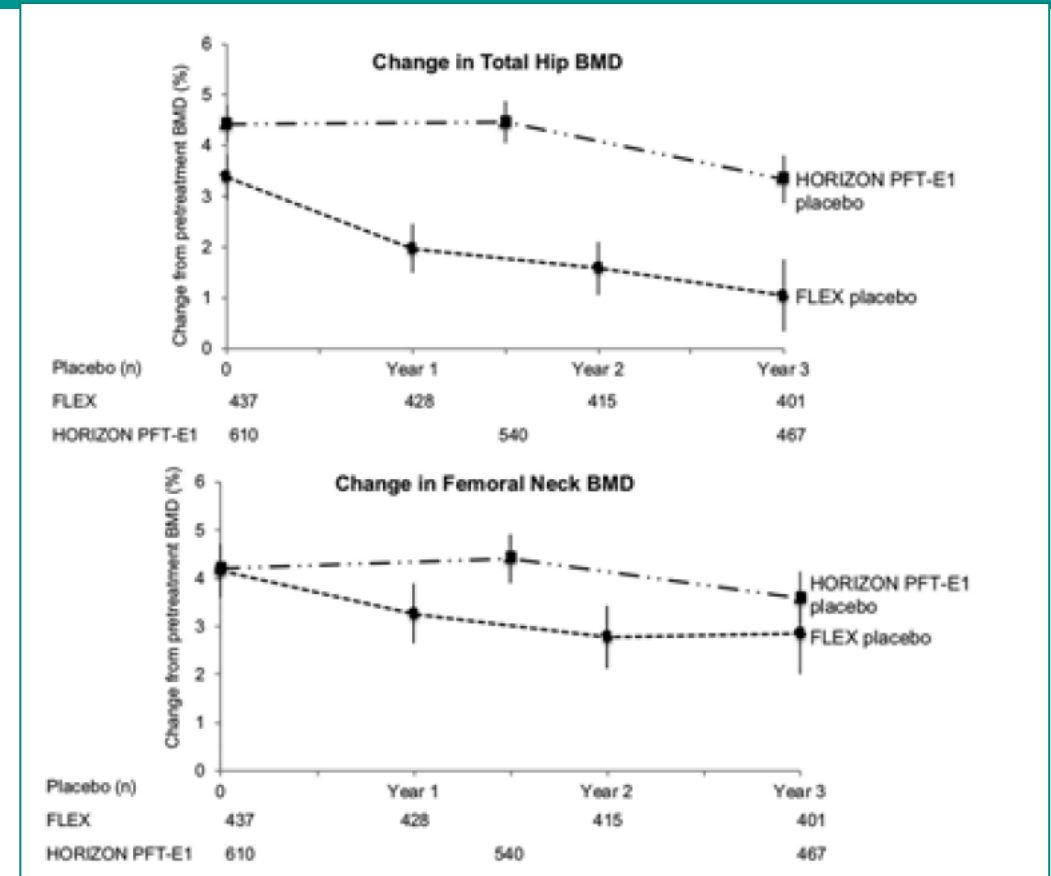
- El nivel de BTM no está indicado para decidir suspensión
- Al suspender BPs queda un efecto beneficioso residual a nivel óseo
- Posterior a suspensión de BPs se produce aumento paulatino de MRO, pero se mantiene bajo el basal previo inicio de BPs



Suspensión de BPs

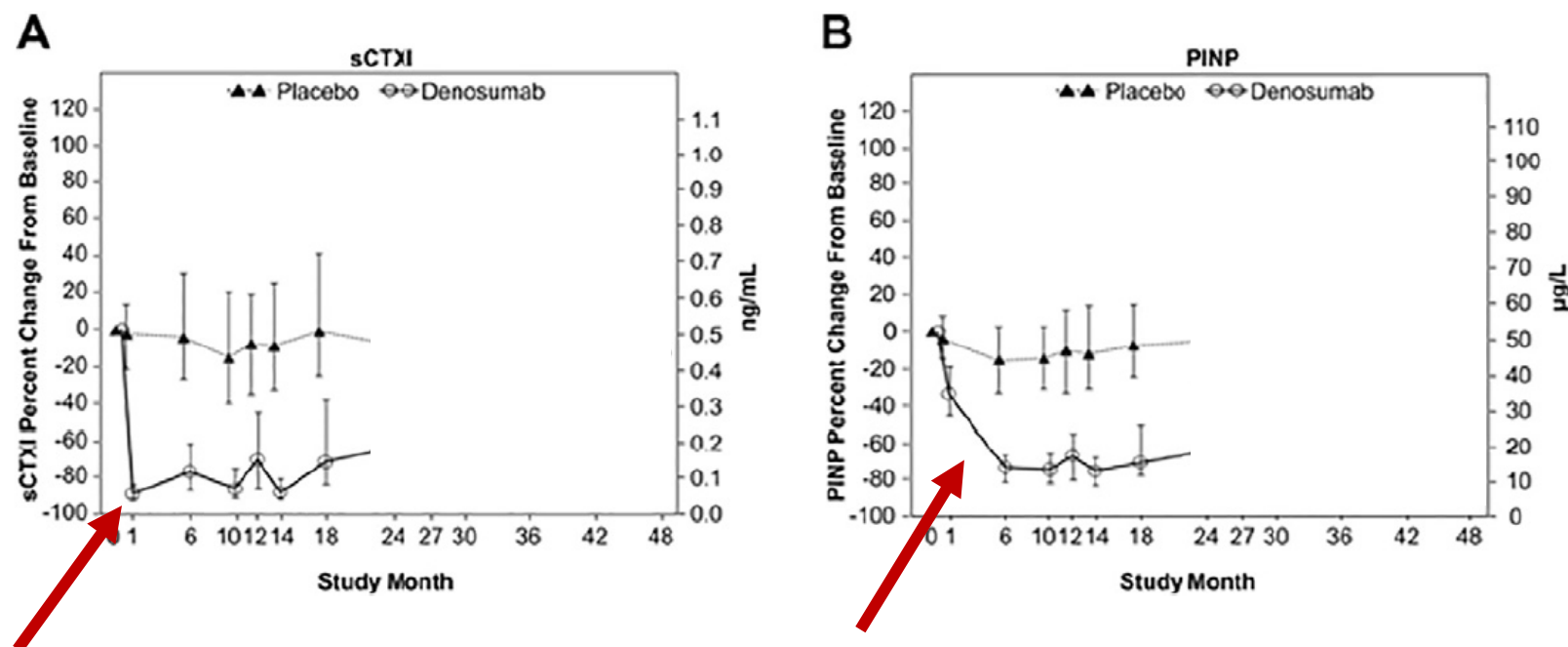


- Mayor elevación de P1NP y de disminución de DMO post suspensión de 3 años de ALN vs ZOL
- No hay clara asociación entre cambios en MRO y DMO con riesgo de fractura al haber suspendido ALN



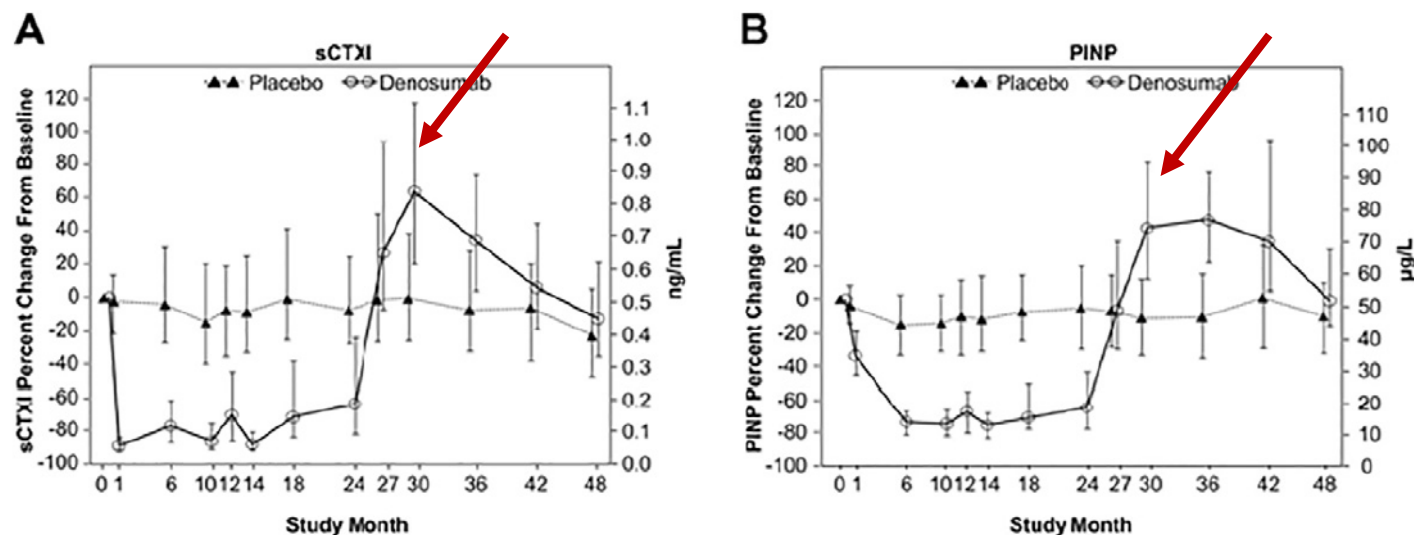
Brown J et al. Clinical Biochemistry 2022
Kim et al. JBMR 2018

MRO y administración de denosumab



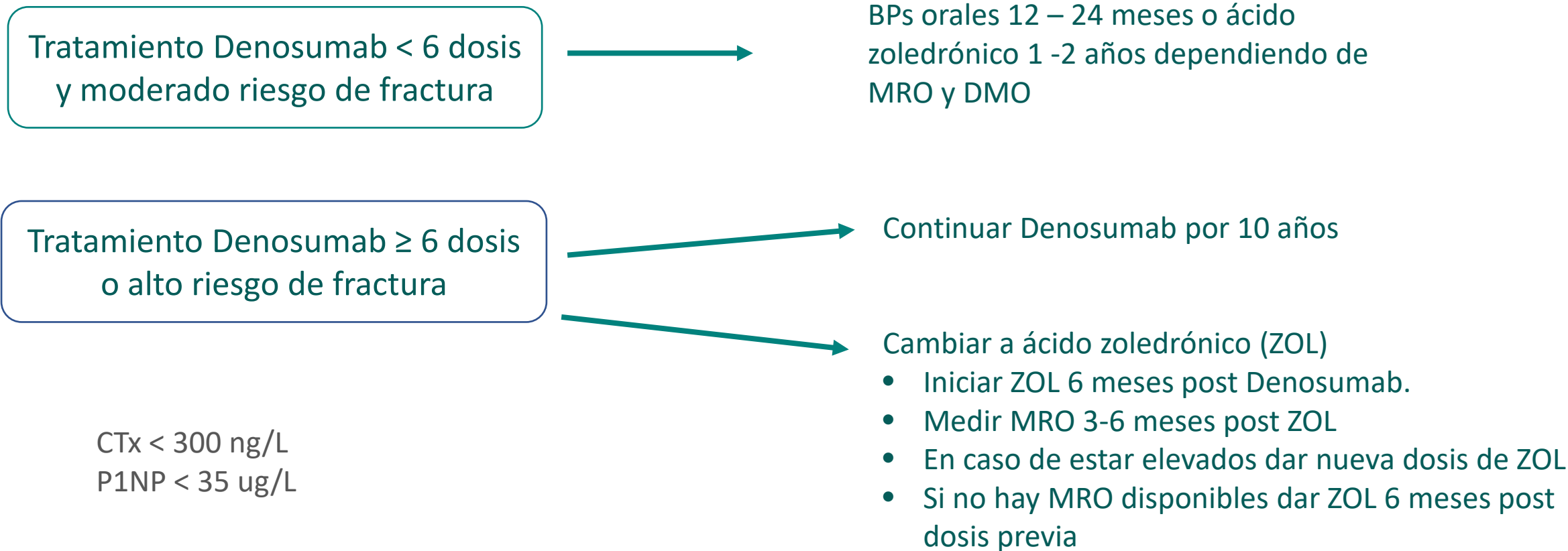
- Posterior a administración de denosumab hay una disminución precoz y marcada de MRO
 - El 1º en disminuir es CTx; P1NP disminuye en meses
 - Produce > disminución que ZOL y ALN
 - Se mantienen suprimidos con tratamiento continuo

MRO y suspensión de denosumab



- Al suspender denosumab se produce un aumento importante de MRO
 - Pérdida acelerada
 - Fracturas vertebrales
- Rebote se produce 2-3 meses post última dosis
- Peak de CTx a los 6 meses y de P1NP a los 12 meses de suspensión, con niveles mayores que los basales previo al inicio de tratamiento
- Vuelven al basal después de 2 años

MRO y suspensión de denosumab



CTx < 300 ng/L
P1NP < 35 ug/L

Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS

Schini et al. Endocrine Reviews 2023
Tsourdi et al. Bone 2021;106

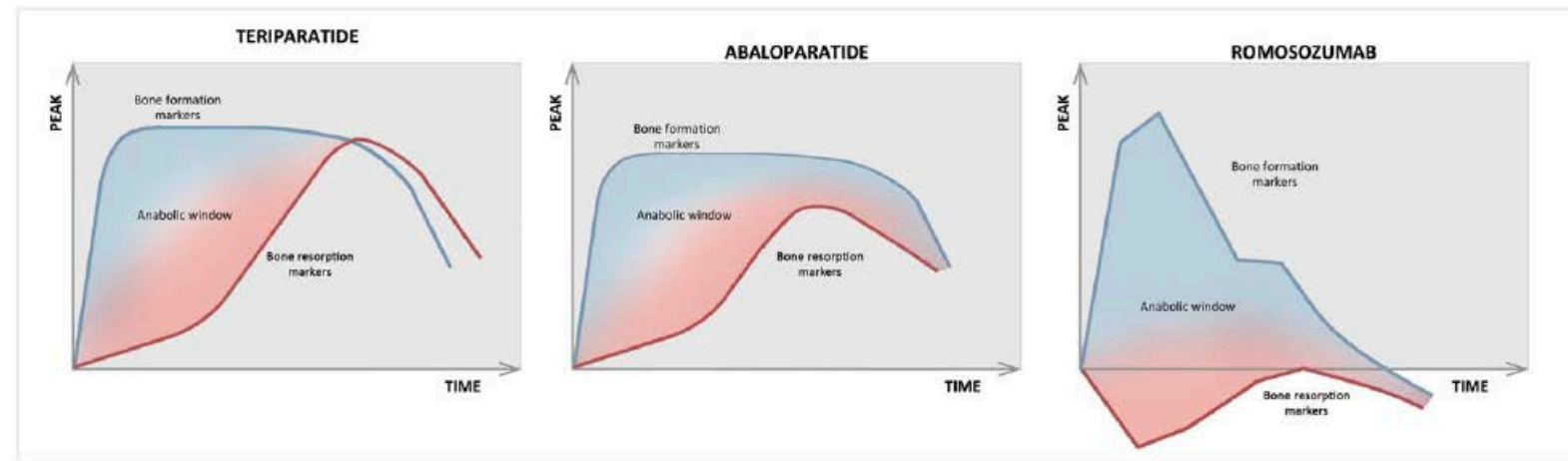
¿Sirven los MRO para evaluar tratamiento con Anabólicos?

- **Teriparatide**

- Aumento precoz de marcadores de formación ósea
- Peak formación ósea a los 3 meses (P1NP)
- Respuesta anabólica adecuada: \uparrow P1NP 10 ug/L y P1NP > 70 ug/L

- **Romozosumab**

- \uparrow P1NP 6 meses
- \downarrow CTx 6-12 meses



- No hay suficiente evidencia para recomendar su uso para predecir respuesta a tratamiento

Recomendación uso de MRO

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE
GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS— 2020 UPDATE

- Para evaluar recambio óseo se recomienda el uso de CTx y P1NP
- Al medir los MRO es importante considerar factores externos que los modifican
- Son útiles para evaluar adherencia y/o absorción de terapia con BPs orales
- Son útiles para monitorizar eficacia de BPs al discontinuar denosumab
- Potencialmente útiles para monitorizar pérdida de efecto AR en descanso de BPs

- No están indicados para:
 - Diagnosticar osteoporosis
 - Determinar si se debe iniciar tratamiento con antirresortivo o anabólico
 - Predecir tasa de pérdida ósea o riesgo de fractura
 - Predecir riesgo de osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos

DAI | Departamento Desarrollo
Académico e Investigación



Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

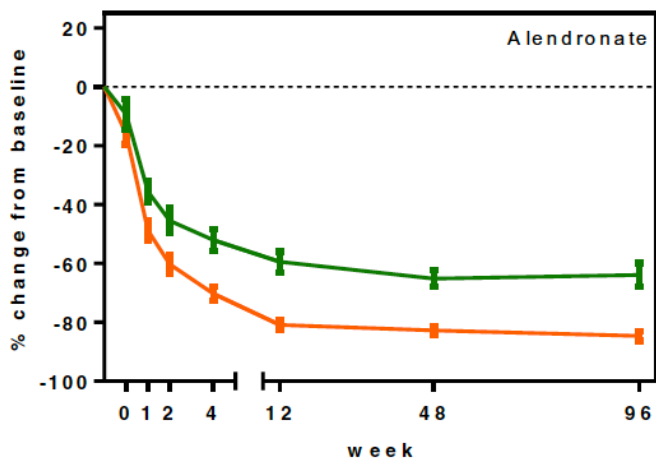
AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE
GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS— 2020 UPDATE

- Cambios en BTM se asocian a respuesta ósea y reducción en riesgo de fractura
- Se recomienda uso de CTx para resorción y PINP para formación ósea
- Cambios precoces en BTM se asocian con cambios en DMO a largo plazo en pacientes con AR y anabólicos
- La disminución prolongada de BTM explica reducción de fractura asociada a AR
- Podría ser útil en vacaciones de BPs
- No debe ser medido en todos los pacientes con OSP

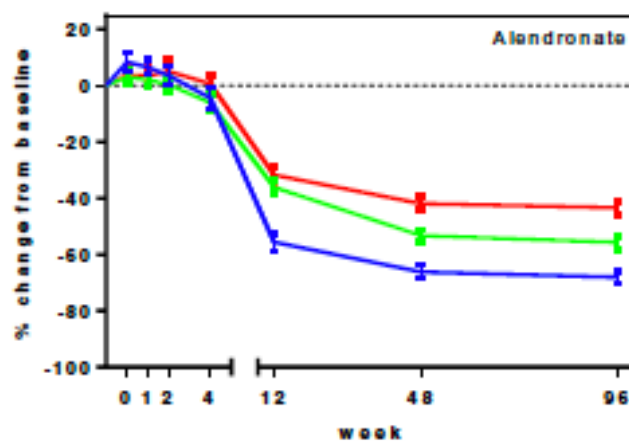
¿Sirven para evaluar tratamiento con BPs?

• Antirresortivos:

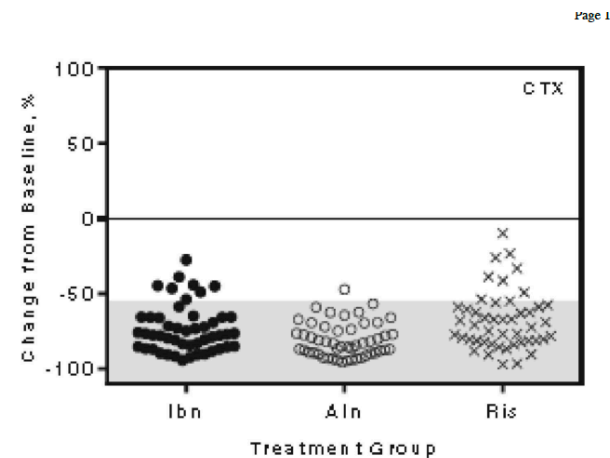
- ↓ precoz marcadores de resorción ósea
 - ZOL – Den días
 - ALN 3 meses
- ↓ más tardía marcadores de formación ósea
 - ZOL – Den 3 meses
 - ALN 6 meses



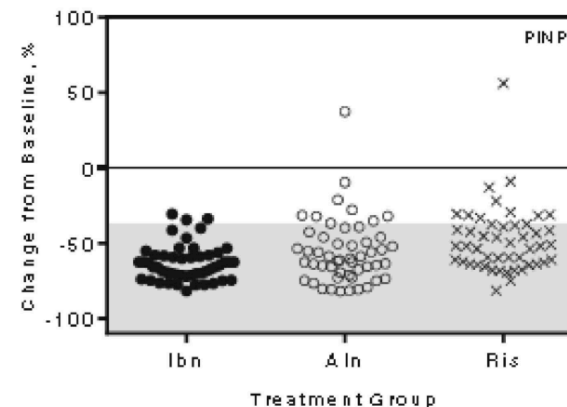
— CTX
— NTX



— Bone ALP
— OC
— PINP



↓CTx 79% adherentes (vs 64%)



↓PINP 67% adherentes (vs 51%)