

La menor proporción de parathormona circulante biológicamente activa en diálisis peritoneal no permite el ajuste intermétodo de parathormona establecida para hemodiálisis

M. Luisa González-Casaus¹, Emilio González-Parra², Carmen Sánchez-González³, Marta Albalade⁴, Concepción de La Piedra-Gordo⁵, Elvira Fernández⁶, Vicente Torregrosa⁷, Mariano Rodríguez⁸, Víctor Lorenzo⁹

¹ Unidad de Análisis Clínicos. Hospital Gómez Ulla. Madrid; ² Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid; ³ Servicio de Nefrología. Hospital de La Princesa. Madrid; ⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor. Madrid; ⁵ Unidad de Análisis Clínicos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid; ⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida; ⁷ Servicio de Nefrología. CDI. Hospital Clínic de Barcelona; ⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba; ⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Nefrología 2014;34(3):xx

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12384

RESUMEN

Introducción: la parathormona (PTH) presenta buena correlación con los parámetros histomorfométricos y bioquímicos de remodelado óseo, aunque su cuantificación presenta limitaciones por la variabilidad según el método empleado. La PTH circulante es una mezcla de péptidos, y solo la PTH 1-84 es responsable de su actividad. Los fragmentos carboxiterminales tienen acción antagonista y, al aclararse por el riñón, varía su proporción según el estadio de enfermedad renal crónica. Nos planteamos estudiar posibles diferencias en su proporción en función del tipo de diálisis: hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP). **Material y métodos:** En 73 pacientes en DP (46 varones y 27 mujeres entre 22 y 82 años) se cuantificó calcio total (Ca) e iónico (Ca_i), fósforo (P), telopeptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (BCTx) y PTH mediante seis métodos de segunda generación (uno isotópico (IRMA) y cinco inmunoquimioluminescentes (ECLIA) y por el único método PTH de tercera generación (IRMA) disponible en ese momento. **Resultados:** Las concentraciones medias de Ca, Ca_i, P y BCTx fueron respectivamente, 9.03, 4.76, 4.73 mg/dl y 1181 pmol/l. Se observaron diferencias significativas en la PTH dependiendo del método de segunda generación utilizado. Los valores de PTH ajustados al rango equivalente a 150-300 de la PTH Allegro de Nichols en los pacientes en DP fueron superiores a los obtenidos en el estudio previo de HD. El porcentaje de PTH 1-84 biológicamente activa y el ratio PTH 1-84/7-84 fueron significativamente menores, indicando que, a igualdad de valor de PTH intacta, el porcentaje de fragmentos 7-84 circulantes es mayor en los pacientes en DP. **Conclusión:** Los pacientes en DP tienen una mayor proporción de fragmentos 7-84 PTH. Por este motivo las fórmulas de corrección inter-método utilizadas en los pacientes en HD no son aplicables en DP. En este estudio sugerimos otras fórmulas para aplicar en DP.

Palabras clave: Parathormona, Diálisis peritoneal, Hueso dinámico, Metabolismo mineral y óseo, Determinación de PTH.

Correspondencia: M. Luisa González Casaus
Unidad de Análisis Clínicos.
Hospital Gómez Ulla.
Glorieta del Ejército, s/n, 28047, Madrid.
mlgcasaus@gmail.com

A lower proportion of circulating active parathyroid hormone in peritoneal dialysis does not allow the pth inter-method adjustment proposed for haemodialysis

ABSTRACT

Introduction: Parathyroid hormone (PTH) shows a strong correlation with histomorphometric and biochemical parameters of bone turnover, however its measurement presents limitations due to inter-method variability. Circulating PTH is a mixture of peptides, but only on its whole form (1-84 PTH) is responsible of PTH biological activity. Carboxyl-terminal fragments exhibit antagonist actions and their proportion differs at each stage of chronic kidney disease, as consequence of differences on their renal clearance. The aim of this study is to evaluate possible differences in the proportion of these fragments according to dialysis type: haemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD). **Material and methods:** Serum total (Ca) and ionized calcium (iCa), phosphate (P), carboxyl-terminal telopeptides of collagen type I (BCTx) were measured in 73 patients on PD (46 men and 27 women with an age between 22 and 82 years). PTH was quantified by six second generation assays (one isotopic and five chemiluminescence assays) and by one third generation PTH method. **Results:** Mean serum levels of Ca, iCa, P and BCTx were 9.03, 4.76, 4.73 mg/dl and 1181 pmol/l, respectively. Significant differences were observed in PTH values according to the method used. Adjustment of PTH results to PTH Allegro (Nichols) range of 150-300 nmol/l in PD patients showed higher values than those assessed previously for HD population. The percentage of biologically active 1-84 PTH as the 1-84 PTH/7-84 PTH ratio in PD were significantly lower than in HD patients, reflecting the higher proportion of 7-84 PTH circulating fragments for a given intact PTH result in PD. **Conclusions:** PD patients have a higher proportion of 7-84 PTH circulating fragments. Consequently, the inter-method adjustment algorithms proposed for HD patients are not useful for PD patients. This study proposes alternative algorithms for PTH inter-method adjustment to be applied in PD.

Keywords: Parathyroid hormone. Peritoneal dialysis. Adynamic bone disease. Bone mineral metabolism. PTH assays.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo mineral desencadenadas por la enfermedad renal crónica (ERC) constituyen

un importante factor de riesgo de mortalidad cardiovascular. La asociación entre estas alteraciones y el incremento de patología cardiovascular se ha descrito también en la población general¹, lo que justifica su diagnóstico y corrección precoz.

La monitorización de los niveles circulantes de parathormona (PTH) en el paciente renal es una pieza clave en el diagnóstico no invasivo de la enfermedad ósea². Aunque los valores circulantes altos o bajos de PTH presentan buena correlación con los parámetros histomorfométricos y bioquímicos de remodelado óseo³, la cuantificación de la PTH presenta sus limitaciones y muchas veces deja dudas diagnósticas⁴. Las primeras guías KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) establecieron un rango de referencia para la PTH en el estadio 5D de la ERC entre 150-300 nmol/l⁵, en función de los resultados de biopsias óseas existentes en ese momento, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con PTH inferior a 150 nmol/l (cuantificada por un método de segunda generación: Allegro de Nichols) mostraban hueso adinámico, y aquellos con PTH superior a 300 nmol/l un hueso de alto remodelado.

Estudios posteriores pusieron de manifiesto la enorme variabilidad en los resultados de PTH en función del método empleado para su cuantificación⁶, debido a: 1) la heterogeneidad de formas circulantes de la PTH; 2) las diferencias en la configuración antigénica entre los diferentes métodos, que hacen que no todos ellos identifiquen las mismas formas circulantes de PTH; y 3) diferencias en la estandarización de los métodos. La PTH circulante es una mezcla de péptidos, de los cuales la PTH intacta 1-84 es la responsable de las acciones biológicas clásicas sobre el hueso y el riñón. Junto a esta molécula circulan una serie de fragmentos carboxi-terminales, fruto de la degradación intraparatiroidea y hepática, de los cuales alrededor de un 10 % corresponden a largos fragmentos escindidos entre los aminoácidos 4 y 19 y que se conocen como PTH 7-84 o PTH no 1-84⁷. Estos fragmentos PTH 7-84 no son inactivos y, al activar un receptor carboxi-terminal, ejercen un efecto antagónico al de la molécula intacta⁸⁻¹⁰. El problema se plantea porque no todos los métodos identifican las mismas formas circulantes de PTH; así, los llamados métodos «PTH intacta» o de segunda generación cuantifican la PTH 1-84 y los largos fragmentos carboxi-terminales PTH 7-84, mientras que los métodos «bio-PTH», «whole-PTH» o de tercera generación evitan la interferencia del efecto antagónico de la PTH 7-84. Esta diferencia en la configuración antigénica explica que los resultados de PTH obtenidos con los métodos de tercera generación sean aproximadamente la mitad de los que corresponderían si se cuantificaran con un método de segunda generación, pero no justifica las discrepancias que existen entre los métodos de segunda generación. La ausencia de un estándar universal de PTH humana sintética justifica esta variabilidad, porque cada método se calibra con patrones de PTH sintética de diferentes orígenes⁶.

El conocimiento de esta variabilidad intermétodo desató la alarma por su implicación clínica^{6,11}, ya que las recomendaciones de la NKF (National Kidney Foundation)/KDOQI se establecieron con un método de segunda generación (PTH Allegro Nichols), considerado patrón de oro al estar validado por histomorfometría ósea y, en un estudio comparativo considerando como referencia ese método, se observaron desviaciones desde -40 hasta 120 %⁶. Eso significaba que el intervalo de 150-300 nmol/l que recomendaban las guías KDOQI para el estadio 5 de la ERC no era aplicable al utilizar otros métodos PTH e inducía a tomar decisiones terapéuticas erróneas si no se aplicaba un factor de corrección específico para cada método de PTH¹². Y esta variabilidad intermétodo, junto con la tendencia actual de identificar niveles extremos asociados a riesgo de mortalidad¹³⁻¹⁷, motivó que las actuales recomendaciones KDIGO aconsejaran el uso de intervalos extremos de riesgo calculados entre < 2 y > 9 veces el límite superior de referencia del método de PTH utilizado en cada centro¹⁸.

Ante esta situación, la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) diseñó un estudio transversal para evaluar la variabilidad intermétodo de la PTH y establecer una posible equivalencia entre los métodos más utilizados en nuestro país¹⁹. Con base en este estudio, se divulgaron unas tarjetas con los algoritmos para facilitar al nefrólogo la interpretación de los resultados de la PTH e incluso se colgó en la página web de la S.E.N. una aplicación para realizar el cálculo del ajuste en función del método. Sin embargo, estos ajustes se realizaron partiendo de una población con ERC prevalente en hemodiálisis (HD) y, por tanto, solo son aplicables a pacientes tratados con HD. No obstante, dentro de los pacientes con ERC estadio 5D pueden existir variaciones en el porcentaje de formas circulantes de PTH en función del tipo de diálisis: HD o diálisis peritoneal (DP). Por ello, nos planteamos realizar un segundo estudio con idéntico diseño en pacientes con ERC estadio 5 en DP, con la finalidad de evaluar posibles diferencias y, en caso de ser así, disponer de los ajustes intermétodo de PTH para esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta evaluación de métodos PTH en el contexto de la ERC se diseñó como un estudio de corte transversal. Tras obtener el consentimiento informado, se reclutó a un total de 73 pacientes con ERC en DP, procedentes de un único centro. A todos ellos se les realizó evaluación clínica, registrando edad, sexo, datos antropométricos y medicación, sobre todo de aquellos fármacos con especial influencia sobre la síntesis y liberación de la PTH, tales como análogos de la vitamina D y/o calcimiméticos. Todos los pacientes se dializaron con tres o cuatro intercambios diarios de 2 l con soluciones con un contenido de 1,75 mmoles/l de calcio.

Se realizó una extracción de sangre por la mañana y, tras su identificación mediante un código numérico, se separó el suero y se almacenó congelado en alícuotas a -80°C para su ulterior descongelación y análisis. Adicionalmente, se cuantificó el calcio iónico en sangre total mediante electrodo selectivo (Rapidpoint 400; Siemens) y los valores séricos de calcio y fosfato mediante método estándar en un autoanalizador Cobas Modular (Roche). Una de las alícuotas de suero se utilizó para cuantificar los valores circulantes de telopeptidos carboxi-terminales del colágeno tipo I ($\beta\text{-CTx}$) por un método electroquimioluminiscente (ECLIA) automatizado (Elecsys CrossLaps, Roche), como marcador de remodelado óseo en todos los pacientes. En el resto de las alícuotas se determinó la concentración sérica de PTH por diferentes métodos, utilizando el mismo lote y procesando la totalidad de las muestras en el mismo ensayo para minimizar el efecto de la variabilidad analítica.

La selección de los métodos PTH para este estudio fue idéntica a la diseñada en el estudio previo en 129 pacientes en HD, que se basó en la evaluación de un cuestionario previo sobre cuantificación de PTH dirigido a todos los centros de diálisis de nuestro país. Partiendo de estos resultados y considerando no solo el número de centros sino también el número de pacientes atendidos por estos, se decidió realizar este estudio en suero, por ser la matriz biológica que se recomienda en la práctica clínica²⁰ y la más comúnmente utilizada en nuestra encuesta, y utilizando un método inmunoradiométrico isotópico de segunda generación (IRMA), cinco inmunoquimioluminescentes (ECLIA), así como el único método de PTH de tercera generación (IRMA) disponible en ese momento (tabla 1):

PTH intacta total (Scantibodies Laboratory Inc). IRMA no automatizado que utiliza bola recubierta con anti-PTH 39-84 policlonal y un segundo anticuerpo específico etiquetado con I125 dirigido contra la región 1-34 de la PTH. Los coeficientes de variación intra e interensayo consignados por la casa comercial son inferiores al 4,9 % y al 6,75 %, respectivamente. Cuantifica PTH intacta 1-84, con la interferencia de la PTH 7-84.

ELECSYS PTH intacta (Roche). ECLIA automatizado basado en un sistema tipo sándwich de doble anticuerpo: el primero de ellos, dirigido contra una región amino-terminal distal (26-32) y que inmoviliza las formas circulantes de PTH que contienen esa secuencia de aminoácidos (PTH 1-84, PTH no 1-84 y amino-PTH), y el segundo, marcado con rutenio que reconoce la secuencia 55-64 y la cuantifica. El rango de referencia indicado por la casa comercial es de 15-65 nmol/l. Es el único método de segunda generación que cuantifica la amino-PTH, junto con la PTH intacta 1-84 y la PTH no-1-84.

PTH AdviaCentaur (Siemens). ECLIA basado en un sistema de doble anticuerpo: el primero reconoce la secuencia 39-84, y el segundo contra la región amino-terminal 1-34 que está marcado con un éster de acridinio para permitir la cuantifica-

ción. El rango de referencia proporcionado por la casa comercial es de 14-72 nmol/l. Al igual que los restantes métodos de segunda generación (a excepción de la PTH Elecsys), mide la hormona intacta 1-84, con la interferencia cruzada de la PTH truncada a nivel amino-terminal.

IMMULITE 2500 Intact PTH (Siemens). ECLIA automatizado que utiliza un sistema de doble anticuerpo. El primero de ellos, en bola recubierta, es un anticuerpo policlonal murino anti-PTH 44-84 y el segundo es un anticuerpo policlonal de cabra anti-PTH 1-34 marcado con una enzima (fosfatasa alcalina). El rango de referencia orientativo dado por la casa comercial es de 12-65 nmol/l, y los coeficientes de imprecisión intra e interensayo máximos 5,7 % y 8,6 %, respectivamente.

ARCHITECT Intact PTH (Abbott). Es un ECLIA automatizado tipo sándwich que utiliza dos anticuerpos anti-PTH policlonales de cabra: el primero de ellos, unido a micropartículas paramagnéticas, se une a la PTH y el segundo es un conjugado anti-PTH marcado con acridinio. Las regiones de la molécula de PTH contra las que se dirigen ambos anticuerpos no vienen especificadas en el protocolo. El intervalo de referencia dado por la casa comercial para adultos sanos es de 15-68,3 nmol/l, y la variabilidad intra e interserial máxima 6,1 % y 8,7 %.

LIAISON N-Tac PTH (DiaSorin). ECLIA automatizado directo, tipo sándwich, con dos sitios de unión: la fase sólida con un anticuerpo dirigido contra la región 39-84 de la PTH y el segundo anticuerpo contra la región 1-34 conjugado con un derivado de isoluminol que induce la reacción de quimioluminiscencia. El rango de referencia facilitado por la casa comercial es 12,3-73 nmol/l.

PTH Whole/entera (CA-PTH) (Scantibodies Laboratory Inc). IRMA no automatizado de tercera generación que inmoviliza la PTH mediante la misma bola recubierta con anti-PTH 39-84 policlonal descrita en el método previo de Scantibodies, pero, a diferencia de él, el segundo anticuerpo específico macado con I125 se dirige exclusivamente contra la región 1-4 de la PTH. Los coeficientes de variación intra e interensayo consignados por la casa comercial son inferiores al 4,83 % y al 7,75 %, respectivamente. Al ser un método de tercera generación, cuantifica exclusivamente molécula intacta 1-84, sin la interferencia cruzada de la PTH 7-84, aunque sí la fracción circulante minoritaria de la amino-PTH.

Los resultados obtenidos se recopilaron en una hoja de recogida de datos específicamente diseñada para este estudio y se realizó el análisis estadístico utilizando el programa informático General + Clinical Laboratory Statistics Analyser (vsn 1.73) y SPSS. Tras el análisis de la distribución de frecuencias y de la correlación de Spearman, se llevó a cabo el análisis comparativo y el estudio de similitud entre los diferentes métodos de PTH aplicando los ajustes de Passing y Bablok. Finalmente, se estableció la comparación de estos

resultados con los obtenidos en el estudio previo de variabilidad intermétodo de PTH en pacientes de HD, a través de la *t* de Student y χ^2 . El nivel de significación se estableció para $p < 0,05$.

RESULTADOS

La población de estudio estuvo integrada por 46 varones y 27 mujeres con edades comprendidas entre 22 y 82 años (media \pm desviación estándar [DE]: 52 ± 16 años) y un tiempo medio de $1,63 \pm 0,7$ años de permanencia en diálisis. El porcentaje de diabetes en esta población fue del 14,5 %. El 29 % estaba tratado con metabolito activo de la vitamina D y ninguno de ellos recibió tratamiento con paricalcitol o calcimiméticos. No se analizó la función residual. La tabla 2 compara las características de esta población de estudio con las de la población prevalente en HD donde se realizó el estudio previo de ajuste intermétodo, existiendo diferencias significativas en la edad y el tiempo en diálisis, que fue menor en el grupo en DP, así como en el porcentaje de pacientes tratados con forma activa de vitamina D, que también fue inferior en este grupo.

Las concentraciones medias de calcio iónico y calcio total circulante fueron, respectivamente, 4,76 mg/dl (intervalo de confianza [IC] 95 %: 4,66-4,84 mg/dl) y 9,03 mg/dl (IC 95 %: 8,8-9,26 mg/dl); y los valores medios séricos de fosfato se situaron en 4,73 mg/dl (IC 95 %: 4,38-5,08 mg/dl). La concentración sérica media de β CTx fue de 1181 pmol/l (IC 95 %: 946-1393 pmol/l), en rango muy superior al de la población general (300 pmol/l; DE: 142 pmol/l).

La distribución de la concentración de PTH sérica fue similar para cada uno de los métodos PTH evaluados. No obstante, al comparar los niveles circulantes de PTH intacta, se observaron importantes diferencias en las concentraciones medias obtenidas por todos los métodos de segunda generación evaluados (figura 1), mostrando el método isotópico valores medios inferiores a los estimados mediante todos los ECLIA, con la excepción del método de DiaSorin. Considerando que el método de tercera generación no tiene interferencia cruzada con los largos fragmentos carboxi-terminales, que suponen aproximadamente el 50 % en el paciente renal, los resultados fueron significativamente inferiores a los obtenidos con los métodos de segunda generación (107,2 nmol/l [DE: 154 nmol/l; 95 % IC: 65,5-148]). La ratio PTH1-84/

Tabla 1. Configuración y rango de referencia de los diferentes métodos comerciales utilizados para cuantificar la parathormona

Método PTH	Tipo	Configuración antigénica	Trazador	Fragmentos identificados	Rango de referencia (nmol/l)
Intacta Total Scantibodies Inc	IRMA 2. ^a g	Anti 39-84/anti 1-34 policlonal	I^{125}	PTH 1-84 PTH no 1-84	14-66
ELECSYS PTH intacta (Roche)	ECLIA 2. ^a g	Anti 26-32/anti 55-64	Rutenio	PTH 1-84 PTH no 1-84 Amino-PTH	15-65
PTH AdviaCentaur (Siemens)	ECLIA 2. ^a g	Anti 39-84/anti 1-34	Acridinio	PTH 1-84 PTH no 1-84	14-72
IMMULITE 2500 Intact PTH (Siemens)	ECLIA 2. ^a g	Anti 44-84/anti 1-34 policlonal murino/cabra	Fosfatasa alcalina	PTH 1-84 PTH no 1-84	12-65
ARCHITECT Intact PTH (Abbott)	ECLIA 2. ^a g	Anti 39-84/anti 1-34 policlonales de cabra	Acridinio	PTH 1-84 PTH no 1-84	15-68,3
LIAISON N-Tac PTH (DiaSorin)	ECLIA 2. ^a g	Anti 39-84/anti 1-34	Isoluminol	PTH 1-84 PTH no 1-84	12,3-73
CA-PTH (Scantibodies Inc)	IRMA 3. ^a g	Anti 39-84/anti 1-4 policlonal	I^{125}	PTH 1-84 Amino-PTH	6-32

ECLIA: método electroquimioluminiscente; IRMA: método inmunorradiométrico isotópico de segunda generación; PTH: parathormona.

PTH 7-84 calculada con los métodos de Scantibodies fue de 0,88 (95 % IC: 0,7-1,1).

Por otra parte, los niveles de PTH intacta (segunda generación) sérica cuantificada por los diferentes métodos mostraron muy buena correlación entre sí y con la PTH *whole* de tercera generación, mostrando valores de R entre 0,924 (Elecsys frente a DiaSorin) y 0,993 (Centaur frente a Whole y Centaur frente a Scantibodies). Asimismo, todos los métodos se asociaron significativamente con la fosfatemia, los telopéptidos carboxi-terminales del colágeno tipo I (β CTx) y de forma inversa con el calcio iónico (tabla 3). La muy buena correlación entre los diferentes métodos de PTH permitió realizar el estudio de similitud y el ajuste intermétodo (tabla 4).

Al estratificar a los pacientes en tres grupos según los niveles circulantes de PTH de segunda generación, en función de los criterios establecidos en las guías KDOQI para estadio 5D de la ERC⁵: (A) Bajo remodelado con valores de PTH < 150 nmoles/l, (B) PTH 150-300 nmoles/l y (C) alto remodelado con PTH > 300 nmoles/l, sin realizar el ajuste intermétodo se observaron importantes diferencias en la distribución de ellos según el método de PTH utilizado, especialmente para el método Architect de Abbott, que, a diferencia de los restantes, muestra un menor porcentaje de pacientes adinámicos (30,1 %) en relación con el grupo C, que representaría a los pacientes con alto remodelado (38,4 %) (figura 2 A). Tras transformar los valores de PTH estimados por los diferentes métodos de segunda generación a PTH *whole*, según el análisis de Passing y Bablok (tabla 3), y ajustar al rango equivalente a 150 y 300 nmoles/l de PTH Allegro (Nichols) con el que establecieron las guías KDOQI (que corresponden a 84 y 165 nmoles/l de PTH *whole* [Scantibodies], según Souberbille et al.⁶), se igualó el patrón de distribución de estos tres grupos, observándose un mayor porcentaje de pacientes en rango adinámico (53,4 [Abbott]-65,8 [Elecsys] %) (figura 2 B).

Una vez realizado el estudio de regresión, comparamos estos resultados obtenidos en población tratada con DP con los estimados en el estudio previo realizado con pacientes de HD

(tabla 4) y observamos que, tras calcular el rango equivalente a 150-300 de PTH Allegro de Nichols, los niveles de PTH eran superiores en los pacientes en DP, de modo que, si hubiéramos ajustado a los pacientes de DP por los algoritmos calculados en los pacientes de HD, la distribución de los pacientes por actividad de remodelado según las guías KDOQI sería significativamente diferente (χ^2 Scantibodies: 94,78; $p < 0,001$; χ^2 DiaSorin: 71,8; $p < 0,001$; χ^2 Imulite: 122,9; $p < 0,001$; χ^2 Elecsys: 94,3; $p < 0,001$; AdviaCentaur: 110,6; $p < 0,001$; χ^2 Abbott: 117,2; $p < 0,001$) con una menor proporción de pacientes en rango adinámico (49,3-55,6 %) (figura 2 C).

Esta observación nos indujo a estudiar las posibles diferencias en la PTH en función del tipo de diálisis. Como se registra en la tabla 5, aunque no existieron diferencias en las concentraciones medias de PTH cuantificadas por los métodos tanto de segunda como de tercera generación entre ambos grupos de diálisis, el grupo de tratados con DP demostró tener menor porcentaje de PTH 1-84 (CaPTH Scantibodies) biológicamente activa y una ratio PTH 1-84/PTH 7-84 también significativamente menor, de modo que, a igualdad de valor de PTH intacta, el porcentaje de fragmentos 7-84 circulantes es mayor en los pacientes en DP. Corroborando este dato, el grupo de pacientes en DP también mostró unos valores medios de β -CTx inferiores a los observados en el grupo de HD (1181 frente a 2084 pmol/l; $p = 0,001$), reflejando una menor actividad ósea en los pacientes de DP. Asimismo, también se observaron diferencias significativas en la concentración sanguínea de calcio iónico, cuyos valores circulantes fueron superiores en los pacientes en DP.

DISCUSIÓN

Es cierto que aparentemente la PTH ha dejado de ser el centro de atención en las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC, dando paso a moléculas de reciente descubrimiento como el factor de crecimiento fibroblástico 23 y el Klotho. Sin embargo, continúa siendo una pieza fundamental en el

Tabla 2. Diferencias de la población de estudio en diálisis peritoneal con la población en hemodiálisis, donde se realizó el ajuste intermétodo del estudio de la Sociedad Española de Nefrología para la parathormona

	HD (n: 129)	DP (n: 73)	p
Edad (media [DE]) (rango)	64 (14,8) (19-82)	52 (16,0) (22-82)	0,001
Varones (%)	54,8	63,9	0,233
Diabetes (%)	25,2	14,5	0,101
Tiempo en diálisis (años) media (DE)	2,2 (0,2)	1,63 (0,7)	0,000
Tratamiento con vitamina D activa (%)	56,3	29	0,000

DE: desviación estándar; DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis.

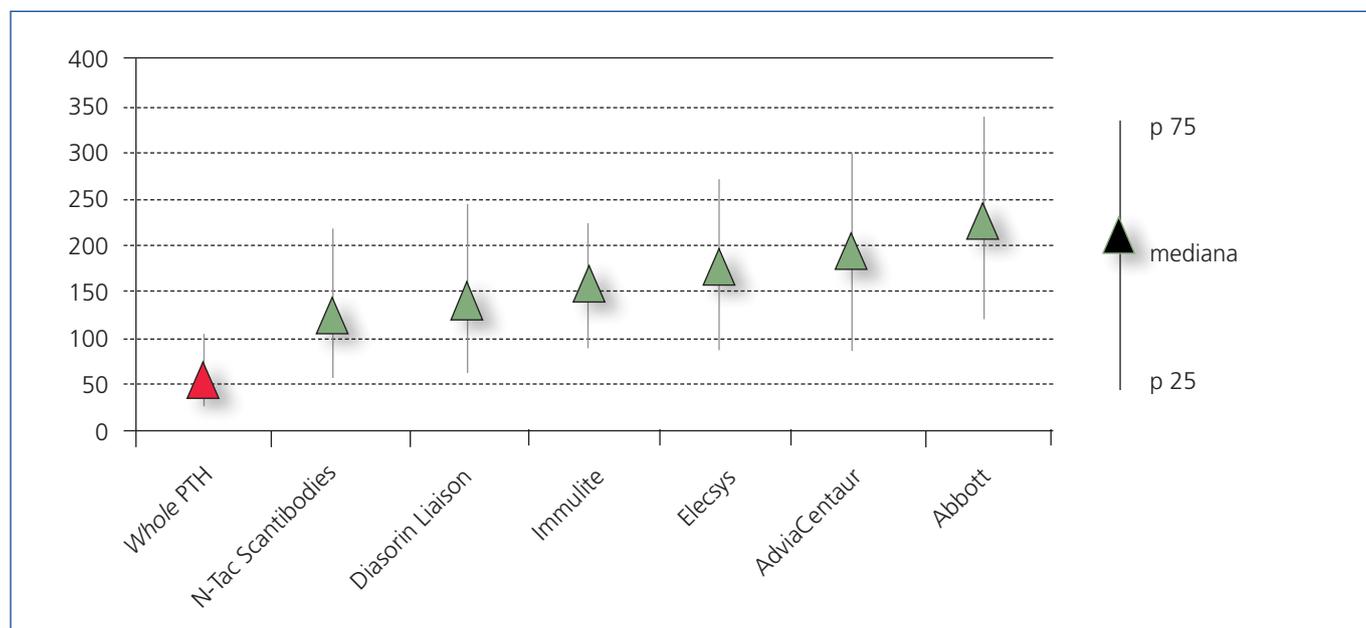


Figura 1. Valores medios de parathormona (nmol/l), expresados como medianas y percentiles (p25 y p75), obtenidos en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D en diálisis peritoneal.

Los valores de parathormona (PTH) obtenidos por el método de tercera generación (*whole* PTH) muestran valores significativamente inferiores a los restantes métodos de segunda generación, al no mostrar interferencia cruzada con los fragmentos carboxi-terminales largos, que suponen aproximadamente el 50 % en el paciente renal. Considerando exclusivamente los métodos de segunda generación, el método isotópico (N-Tac Scantibodies) y el método automatizado electroquimioluminiscente (ECLIA) de Diasorin mostraron valores medios inferiores a los estimados por los restantes ECLIA, destacando los niveles de PTH muy superiores del método de Abbott.

control diario de estas alteraciones en la práctica clínica habitual, especialmente en la evaluación de la osteodistrofia renal. La PTH, junto con el calcio y el fósforo, son los valores que sirven para realizar intervenciones terapéuticas casi diarias. De ahí la gran importancia que desde el grupo de metabolismo de la S.E.N. damos a un adecuado conocimiento de lo que representa en realidad la PTH y cómo podemos mejorar la práctica diaria con su correcta interpretación.

Las primeras guías KDOQI establecieron en su día unos rangos de referencia para la PTH en los distintos estadios de la ERC sin especificar el método de PTH, al no plantearse que podía existir una importante variabilidad intermétodo, y mucho menos, posibles diferencias en función de las modalidades de diálisis. A pesar de sus limitaciones, especialmente para diagnosticar las situaciones de bajo remodelado²¹, las guías de la S.E.N. continúan recomendando unos valores similares, si bien adoptan como exigibles valores entre 100 y 500 nmoles/l²², al considerar su variabilidad intermétodo. De manera adicional y para paliar en parte este problema, propuso unas fórmulas de ajuste que permitieran homogeneizar los valores de PTH independientemente del método utilizado¹⁹ tras realizar un estudio de variabilidad en pacientes con estadio 5 de ERC prevalentes en HD. Hasta ahora hemos utilizado estos algoritmos para ajustar los resultados de PTH en los pacientes en diálisis, sin plantearnos la modalidad de diálisis.

El presente estudio utiliza el mismo diseño que realizó la S.E.N. en HD con pacientes en DP. La distribución de los valores medios de PTH entre los diferentes métodos evaluados fue muy similar a los encontrados en el estudio previo de HD, dando, en general, resultados más elevados los métodos ECLIA automatizados, especialmente el de Abbott. La concentración de PTH cuantificada por el método de tercera generación fue, como cabía esperar, notablemente inferior en relación con los métodos de PTH intacta, debido a que elimina la interferencia del fragmento 7-84. Al comparar los valores medios de PTH de segunda y tercera generación de esta población en DP con los obtenidos al utilizar estos mismos métodos en los pacientes en HD, no se encontraron diferencias significativas. Ante esta situación uno interpreta que la respuesta de la glándula paratiroidea es superponible en ambas modalidades de diálisis y no se plantea que puedan existir diferencias en las formas circulantes de la PTH. Sin embargo, el ajuste de los métodos de segunda generación al método de tercera generación, que representa la realidad de la molécula 1-84 biológicamente activa, resultó ser diferente al descrito en los pacientes en HD, evidenciándose importantes diferencias en la proporción de los fragmentos 7-84 entre los dos tipos de diálisis. Hace años, también se describieron diferencias en los valores circulantes de PTH intacta y de fragmentos de PTH entre los pacientes en HD y DP²³, y aunque los hallazgos de ese trabajo no son comparables con el presente estudio al contrastar métodos de PTH de primera (que miden prácticamente

Tabla 3. Correlaciones entre los valores de parathormona determinados por los diferentes métodos entre sí y con el calcio iónico, el fosfato sérico y los telopeptidos carboxi-terminales del colágeno tipo I, en los pacientes sujetos a diálisis peritoneal

	Elecsys	Centauro	Immulite	Architect	Scantibo	Diasorin	Ca ⁺⁺	P	BCTx
Bio PTH	0,989 0,000	0,993 0,000	0,987 0,000	0,988 0,000	0,983 0,000	0,978 0,000	-0,369 0,006	0,346 0,013	0,472 0,000
Elecsys		0,989 0,000	0,967 0,000	0,985 0,000	0,988 0,000	0,924 0,000	-0,288 0,017	0,339 0,004	0,480 0,000
Centauro			0,979 0,000	0,991 0,000	0,993 0,000	0,967 0,000	-0,296 0,014	0,343 0,004	0,476 0,000
Immulite				0,982 0,000	0,971 0,000	0,945 0,000	-0,261 0,031	0,308 0,010	0,428 0,000
Architect					0,987 0,000	0,940 0,000	-0,285 0,018	0,352 0,003	0,459 0,000
Scantib						0,955 0,000	-0,290 0,017	0,354 0,003	0,491 0,000
DiaSorin							-0,337 0,006	0,208 0,097	0,434 0,000

Correlaciones expresadas como valor de R y debajo de él su correspondiente p.

todas las formas circulantes de PTH) y segunda generación, dejaron evidencia de estas discrepancias, que explicaron por diferencias en el aclaramiento de fragmentos de PTH en función del tipo de diálisis. En el presente estudio, las grandes diferencias observadas tanto en la ratio PTH 1-84/PTH 7-84 como en el porcentaje de PTH 1-84 entre las dos modalidades de diálisis demuestran que, para un mismo valor de PTH

intacta cuantificada por un método de segunda generación, la proporción de PTH 1-84 biológicamente activa es menor cuando el paciente está sujeto a DP que si estuviera en HD.

Junto a estas diferencias en la proporción de fragmentos circulantes de PTH, el balance de calcio también es diferente entre las dos modalidades de diálisis. De hecho, el calcio iónico

Tabla 4. Comparación de ajustes (Passing & Bablok) de los métodos de segunda generación con el método Scantibodies de tercera generación entre hemodiálisis y diálisis peritoneal

	HD		CAPD	
	Ajuste a Ca PTH (Scantibodies) 3. ^a g	150-300 nmoles/l PTH Allegro	Ajuste a Ca PTH (Scantibodies) 3. ^a g	150-300 nmoles/l PTH Allegro ^a
PTH Intact (Scantibodies Inc)	0,62.PTH-2,59	138-268	0,51.PTH-3,84	168-327
LIAISON N-Tac (DiaSorin)	0,58.PTH-10,53	155-295	0,51.PTH-10,08	174-333
IMMULITE 2500 (Siemens)	0,48.PTH-4,58	179-348	0,46.PTH-8,51	191-367
ELECSYS PTH (Roche)	0,51.PTH-8,15	173-332	0,42.PTH-8,72	209-401
AdviaCentaur (Siemens)	0,44.PTH-3,47	194-378	0,36.PTH-3,01	236-461
ARCHITECT Intact PTH (Abbott)	0,38.PTH-8,48	229-443	0,33.PTH-9,46	264-509

CAPD: diálisis peritoneal continua ambulatoria; HD: hemodiálisis; PTH: parathormona.

^a En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) 5D tratados con diálisis peritoneal (DP), el ajuste a PTH Allegro se ha realizado como aproximación para establecer la comparación con los pacientes en HD, ya que Souberbielle utilizó en su estudio una población de ERC sujeta a HD, y por tanto su ajuste no es extrapolable a ERC en DP.

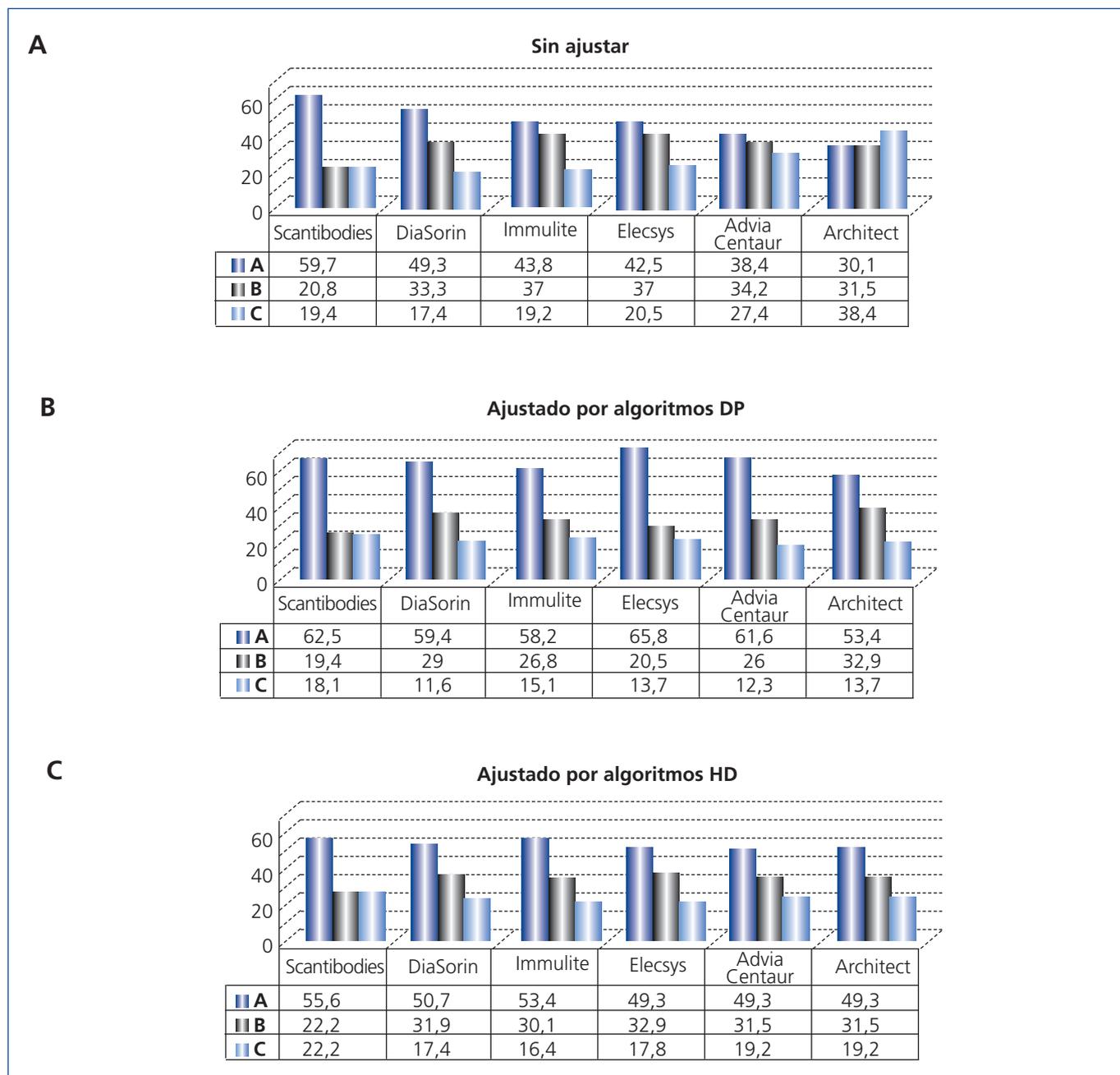


Figura 2. Distribución de los pacientes por actividad del remodelado óseo establecido por las guías KDOQI en función de los niveles circulantes de parathormona.

Tras estratificar a los pacientes en tres grupos según los niveles circulantes de parathormona (PTH) de segunda generación, en función de los criterios establecidos en las guías KDOQI para estadio 5D de enfermedad renal crónica⁵: (A) Bajo remodelado con valores de PTH < 150 nmoles/l, (B) PTH 150-300 nmoles/l y (C) alto remodelado con PTH > 300 nmoles/l, sin realizar el ajuste intermétodo se observaron importantes diferencias en la distribución de estos grupos según el método de PTH utilizado, especialmente para el método Architect de Abbott, que, a diferencia de los restantes métodos, muestra un menor porcentaje de pacientes adinámicos (A) en relación con el grupo de pacientes con alto remodelado (grupo C) (figura 2 A).

Al establecer la equivalencia de estos métodos de segunda generación a PTH *whole* y estratificar nuevamente a estos pacientes, considerando que 150 y 300 nmoles/l de PTH Allegro (Nichols) se corresponde con 84 y 165 nmoles/l de PTH *whole* (Scantibodies), respectivamente¹¹, se igualó el patrón de distribución de estos tres grupos y se incrementó el porcentaje de pacientes en rango adinámico (grupo A) (figura 2 B).

La figura 2 C muestra el error que se habría cometido al estratificar a los pacientes de diálisis peritoneal según las guías KDOQI en función del ajuste establecido para los pacientes en hemodiálisis en el estudio anterior de la Sociedad Española de Nefrología, que infraestimaría el porcentaje de pacientes en rango adinámico.

DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis.

es significativamente superior en nuestra población en DP, a pesar de tener pauta menos forma activa de vitamina D que el grupo de HD. Esto puede explicarse, al menos en parte, por el contenido de calcio en el baño²⁴, ya que el baño de DP tiene una concentración de 1,75 mmol/l de calcio, mientras que en HD es de 1,25-1,5 mmol/l. Además, la DP es una técnica continua, con lo que este intercambio es permanente, mientras que en HD solo se produce durante la técnica²⁵. Aunque

el calcio iónico es mayor en la DP, el calcio total es idéntico en ambas técnicas, con lo que el calcio usualmente usado en la práctica habitual no representa la realidad. Una posible explicación de esta diferencia en el calcio iónico puede ser una mayor pérdida de proteínas a través del peritoneo en DP, que enmascararía una mayor proporción de calcio libre frente al calcio circulante unido a proteínas cuando se cuantifica el calcio total. Lamentablemente no podemos demostrar diferencias en la concentración de proteínas séricas entre ambos grupos, ya que no disponemos de este dato.

Tabla 5. Diferencias entre diálisis peritoneal y hemodiálisis

	DP	HD	P
	Media (IC 95 %)	Media (IC 95 %)	
Bio-PTH	107,2 (66-148)	125,7 (104-148)	0,395
PTH Intact (Scantibodies Inc)	211,2 (139-283)	204,8 (172-237)	0,995
LIAISON N-Tac (DiaSorin)	203,6 (148-260)	230,5 (198-263)	0,208
IMMULITE 2500 (Siemens)	246,5 (178-315)	269,0 (230-308)	0,478
ELECSYS PTH (Roche)	249,5 (180-319)	263,8 (223-305)	0,602
AdviaCentaur (Siemens)	288,4 (204-372)	292,6 (250-335)	0,730
ARCHITECT Intact PTH (Abbott)	328,2 (243-413)	347,9 (297-398)	0,629
Ratio PTH 1-84/PTH 7-84 ^a (Scantibodies Inc)	0,88 (0,7-1,1)	1,79 (1,6-2)	0,001
% PTH 1-84 ^a (Scantibodies Inc)	44,0 (40,7-47,3)	60,3 (58,4-62,2)	< 0,001
Calcio (mg/dl)	9,03 (8,8-9,2)	9,13 (9,0-9,3)	0,460
Calcio iónico (mg/dl)	4,76 (4,7-4,8)	3,52 (3,4-3,6)	0,001
Fosfato (mg/dl)	4,73 (4,4-5,1)	4,59 (4,4-4,8)	0,294
BCTx (pmol/l)	1181 (946-1393)	2084 (1633-2238)	0,001

DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; IC: intervalo de confianza; PTH: parathormona.

Valores medios de PTH expresados en nmol/l.

^a El porcentaje de PTH 1-84 (% PTH 1-84) sobre el total de PTH intacta como la ratio PTH 1-84/PTH 7-84 solo es aplicable con la PTH intacta de Scantibodies, del mismo fabricante, cuyos anticuerpos están referenciados frente al mismo estándar.

El catabolismo de la PTH 1-84 se inicia ya en la propia glándula y está regulado por la concentración extracelular de calcio iónico²⁶; de hecho, los niveles circulantes de PTH se asocian inversamente con el calcio iónico. El incremento del calcio iónico sérico induce un aumento de la degradación dentro de la propia célula paratiroidea, aumentando los fragmentos 7-84, lo que explicaría por qué los pacientes en DP tienen una mayor proporción de PTH 7-84. A su vez, este incremento de fragmentos de PTH puede ser responsable en parte del desarrollo de hueso adinámico en el paciente en DP²⁷, situación más frecuente en estos que la registrada en los pacientes en HD²⁸. En este sentido y aun considerando que puedan existir diferencias en el aclaramiento de los niveles circulantes de β -CTx en función del tipo de diálisis, las diferencias observadas en la concentración de este marcador de remodelado entre HD y DP son muy significativas y los pacientes de DP tienen valores mucho más bajos. Las diferencias de edad entre ambos grupos tampoco justificarían estas diferencias en la actividad de remodelado; al contrario, el grupo de DP tiene una edad media inferior a la de los pacientes con HD, por lo que el grupo de DP debería incluir más situaciones de alto remodelado que el de HD.

Además de la distinta concentración de calcio iónico, existen otras diferencias entre ambas técnicas que pueden influir en la diferente proporción de fragmentos 1-84 y 7-84. En primer lugar, la pérdida peritoneal. La pérdida de proteínas por peritoneo parece depurar más las moléculas 7-84²³. La función renal residual suele ser superior en los pacientes en DP. Aunque no tenemos la función renal de nuestros pacientes, esta ocasionaría de igual forma un descenso de las moléculas PTH 7-84 resultantes del catabolismo de la PTH 1-84.

La implicación terapéutica de estas diferencias en la proporción de fragmentos circulantes de PTH entre ambas modalidades de diálisis es relevante. Considerando las antiguas guías KDOQI, por estar validadas histomorfométricamente, al agrupar a los pacientes en DP por PTH menor de 150 nmol/l o mayor de 300 nmol/l, se observa que según el método utilizado varía la proporción de pacientes en una situación u otra. Esto es el resultado ocasionado por las diferencias intermétodo de la PTH y, si se tomaran decisiones terapéuticas con estos valores «en crudo», se podrían tratar pacientes que no lo serían si se hubiera utilizado otro método de PTH. Conscientes de ello, aplicamos los algoritmos de ajuste intermétodo

propuestos por la S.E.N., para evitar posibles errores y tomar decisiones terapéuticas adecuadas, sin plantearnos la modalidad de diálisis. Sin embargo, las diferencias en la proporción de fragmentos circulantes según el tipo de diálisis nos indica que el uso de las fórmulas de conversión del estudio S.E.N. no representa la realidad en los pacientes en DP. Los pacientes en DP tienen una mayor proporción de 7-84, con efectos antagónicos a la 1-84 PTH. De hecho, el porcentaje de pacientes con PTH en rango adinámico es muy superior al aplicar las fórmulas de corrección calculadas para DP, comparado con el que se obtiene al utilizar los algoritmos de HD. Aplicando en DP la corrección propuesta para pacientes en HD estaríamos sobrevalorando la actividad de remodelado óseo al malinterpretar situaciones de hiperparatiroidismo que no son tales. En resumen, estaríamos tratando innecesariamente a un paciente con actividad ósea normal o baja, induciendo aún más adinamia a estos pacientes y, con ella, un mayor riesgo de calcificación vascular.

Con el ánimo de minimizar estos errores diagnósticos en la actividad de remodelado, se han propuesto otras formas de expresar los resultados de PTH, como el cociente PTH 1-84/PTH 7-84²⁹ o el cociente PTH_{bio}/PTH_i³⁰, en un intento de relacionar los efectos contrapuestos de los diferentes fragmentos de PTH y de la molécula intacta, tan variables en la población renal. Herbert et al. han encontrado valor predictivo del cociente PTH1-84/PTH 7-84 con el *turnover* óseo, de manera que un cociente < 1 y PTH_i < 420 pg/ml incrementa el diagnóstico de bajo *turnover* en pacientes blancos, mientras que un cociente > 1,6 y una PTH_i entre 340-790 pg/ml incrementa el valor predictivo de alto remodelado. No obstante, estas ratios podrían ser utilizadas con el método de Scantibodies, con el que se compararon los estudios histomorfométricos en hueso, pero considerando que la interferencia con el fragmento 7-84 es diferente para los restantes métodos de segunda generación, tenemos la sensación de que estas ratios no serían extrapolables al utilizar otros métodos para cuantificar la PTH, siendo dudosa su aplicabilidad clínica. Por ese motivo nos parece lógico generalizar en un futuro próximo el uso de métodos de tercera generación para la medida de la PTH en los pacientes en diálisis con el fin de homogeneizar protocolos clínicos y estudios de investigación con resultados más objetivos para interpretar el valor de la PTH.

Las limitaciones fundamentales del trabajo son que se carece de biopsia ósea, por lo que no se puede concluir el estado de la enfermedad ósea, usando la PTH como única variable. Además, se carece de datos sobre la función renal residual, que tiene importancia en la reducción de los fragmentos de la PTH.

CONCLUSIÓN

Los pacientes en DP tienen una proporción diferente de formas circulantes de PTH en relación con aquellos en HD. Por

ese motivo las fórmulas usadas para la corrección de las variaciones usadas en los pacientes en HD no son aplicables. En este estudio sugerimos otras fórmulas aplicables a las personas en DP. Estas tienen una mayor proporción de fragmentos 7-84 PTH. Creemos que es importante conocer estas diferencias a la hora de plantear un tratamiento del hiperparatiroidismo de estos pacientes, para lo cual los métodos de tercera generación van a ser de gran ayuda.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moe S, Drueke T, Lameire L, Eknoyan G. Chronic kidney disease-bone mineral disorders: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(1):3-12.
2. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, et al. (NephroTest Study Group). Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:164-71.
3. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as marker of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:506-12.
4. Drüeke TB. Is parathyroid hormone measurement useful for the diagnosis of renal bone disease? *Kidney Int* 2008;73:674-6.
5. K/DOQI NKF. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(suppl 3):1-201.
6. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70:345-50.
7. D'Amour P, Brossard JH, Râkel A, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Evidence that the amino-terminal composition of non (1-84) parathyroid hormone fragment starts before position 19. *Clin Chem* 2005;51:169-76.
8. Slatopolsky E, Finch E, Caly P, Martin D, Sicard G, Singer G, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000;58:753-61.
9. Divieti P, John MR, Juppner H, Bringham FR. Human PTH (7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002;143:171-6.
10. Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, Lepage R, D'Amour P. Synthetic carboxyl-terminal fragments of PTH decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2001;142:1386-92.
11. Cantor T, Yang Z, Caraiani N, Llamathi E. Lack of comparability of intact parathyroid hormone measurements among commercial assays for end-stage renal disease patients: implication for treatment decisions. *Clin Chem* 2006;52:1771-6.
12. Ureña Torres P. The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney Int* 2006;70:240-3.
13. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indica-

- tors of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
14. Ganesh SK, Stack AG, Levin W, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;2:2131-8.
 15. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Opsthum N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
 16. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1296-302.
 17. Tentori F. Trends in medication use and clinical outcomes in twelve countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Contrib Nephrol* 2008;161:48-54.
 18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
 19. de la Piedra C, Fernández E, González Casaus ML, González Parra E. Diferencias en la función de los péptidos paratiroides. ¿Qué estamos midiendo? *Nefrología* 2008;28(2):123-8.
 20. Joly, D, Druke TB, Alberti C, Houillier P, Lawson-Body E, Martin KJ, et al. Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:987-95.
 21. Barreto FC, Barreto DV, Moisés RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;73(6):771-7.
 22. Torregrosa JV, Cannata J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. Recomendaciones de la SEN sobre el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28 Suppl 1:1-22.
 23. Martínez ME, Ausejo M, Miguel JL, González ML, Balaguer G, Catalán P, et al. Comparative study between intact PTH and fragments of PTH in patients on hemodialysis and CAPD. *Perit Dial Int* 1991;11:137-40.
 24. Borzych D, Rees L, Soo Ha I, Chua A, Valles PG, Lipka M, et al.; International Pediatric PD Network (IPPN). The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2010;78:1295-304.
 25. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995;47:1434-42.
 26. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Onoda N, Takemoto Y, Tahara H, et al. Direct in vitro evidence of extracellular Ca²⁺-induced amino-terminal truncation of human parathyroid hormone (1-84) by human parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5774-8.
 27. Langub MC, Monier-Faugere MC, Wang G, Williams JP, Kozowski NJ, Malluche HH. Administration of PTH-(7-84) antagonizes the effects of PTH-(1-84) on bone in rats with moderate renal failure. *Endocrinology* 2003;144:1135-8.
 28. Sánchez MC, Bajo MA, Selgas R, Mate A, Millán I, Martínez ME, et al. Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:953-61.
 29. Herberth J, Fahrleitner-Pammer A, Obermayer-Pietsch B, Krisper P, Holzer H, Malluche HH, et al. Changes in total parathyroid hormone (PTH), PTH-(1-84) and large C-PTH fragments in different stages of chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2006;65:328-34.
 30. Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010;77:93-100.