

Original

Diferencias entre los métodos de determinación de 2.^a y 3.^a generación de la parathormona sérica sobre la mortalidad en el paciente en hemodiálisis

Laura Rodríguez-Orsorio^{a,b}, Concepción de la Piedra^c, Mercedes Rubert^c,
Marta Martín-Fernández^c, María Luisa González Casaus^d, Carolina Gracia-Iguacel^{a,b},
Jesús Egido^{a,b,e}, Ricardo Villa-Belosta^b y Emilio González Parra^{a,b,e,*}

^a Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

^c Servicio de Laboratorio de Bioquímica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^d Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Gómez Ulla, Madrid, España

^e Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de enero de 2016

Aceptado el 17 de noviembre de 2016

On-line el 14 de abril de 2017

Palabras clave:

Hemodiálisis
Parathormona
PTH bio
PTH intacta
Mortalidad
Cardiovascular

RESUMEN

La parathormona tiene un papel fundamental en el control del metabolismo mineral. Además es considerada como una toxina urémica al originar daño cardiovascular e influir en la mortalidad cardiovascular del paciente en diálisis. Existen dos métodos de medición denominados de 2.^a generación o PTH intacta (PTH_i) y de 3.^a generación o bioPTH (PTH_{bio}). **Objetivo:** Evaluar las diferencias en la mortalidad del paciente en diálisis entre ambas formas de medición de PTH, así como el posible papel pronóstico de su cociente.

Métodos: Se incluyeron 145 pacientes en hemodiálisis con un seguimiento de 2 años con determinación analítica basal y posteriormente de forma anual.

Resultados: Veintiún pacientes fallecieron el primer año y 28 el segundo. No se encontró correlación entre PTH_i, PTH_{bio} y cociente PTH_{bio}/PTH_i con la mortalidad. Ambas PTH tienen una buena correlación entre ellas y correlacionan de manera similar con otras moléculas del metabolismo mineral. Los valores basales de PTH extremos son los de mayor mortalidad. En la supervivencia por tramos de PTH_i (según guías y estudio COSMOS) se observa una curva en J. A mayor aumento de PTH_i el cociente desciende, posiblemente al aumentar los fragmentos no 1-84. No existe una mayor aproximación pronóstica sobre mortalidad con PTH_{bio} que con PTH_i. No se observan diferencias en el valor predictivo del cociente sobre

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egonzalezpa@senefro.org (E. González Parra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.021>

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

la mortalidad. Tampoco hubo diferencias en mortalidad cuando se analiza la progresión del cociente PTHbio/PTHi.

Conclusiones: No encontramos ventajas en la utilización de PTHbio sobre la PTHi como marcador de mortalidad. Se deben reevaluar los límites de la PTHbio pues su relación con la PTHi no es constante. El no conocer esos límites condiciona su utilidad pronóstica.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Differences between 2nd and 3rd generation seric parathormone determination methods on mortality in haemodialysis patients

A B S T R A C T

Keywords:

Haemodialysis
Parathormone
PTH bio
Intact PTH
Mortality
Cardiovascular

Parathormone plays a key role in controlling mineral metabolism. PTH is considered a uremic toxin causing cardiovascular damage and cardiovascular mortality in dialysis patients. There are two different assays to measure PTH called 2nd generation or intact PTH (iPTH) and 3rd generation or bioPTH (PTHbio).

Objective: To evaluate the differences in mortality of dialysis patients between both assays to measure PTH, as well as the possible prognostic role of the PTHbio/iPTH ratio.

Methods: 145 haemodialysis patients were included with 2-year monitoring including baseline laboratory test and annually thereafter.

Results: 21 patients died in the first year and 28 in the second. No correlation was found between PTH, PTHbio and PTHbio/iPTH ratio with mortality. Both PTH have a perfect correlation between them and correlate similarly with other molecules of the mineral metabolism. The extreme baseline values of PTH are those of higher mortality. In survival by iPTH intervals (according to guidelines and COSMOS study), a J curve is observed. When iPTH increases, the ratio decreases, possibly when increasing fragments no. 1-84. There is no greater prognostic approximation on mortality with PTHbio than PTHi. There was also no difference in mortality when progression ratio PTHbio/PTHi was analysed.

Conclusions: We didn't find any advantages to using bioPTH vs. PTHi as a marker of mortality. BioPTH limits of normality must be reevaluated because its relationship with iPTH is not consistent. Not knowing these limits affects its prognostic value.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La parathormona (PTH) es una proteína de 84 aminoácidos, con una función bien conocida en la regulación del metabolismo mineral que actúa sobre hueso, riñón e intestino entre otros órganos. Pese a ser una hormona, en el caso del paciente renal se cataloga como una verdadera toxina urémica por aumentar progresivamente en el transcurso de la enfermedad renal crónica (ERC), y ser responsable de múltiples efectos sistémicos^{1,2}. Está incluida dentro de la clasificación de toxinas urémicas que originan daño cardiovascular^{3,4}.

La PTH es una hormona con un importante papel en el control de las alteraciones del metabolismo mineral. Gran parte de los esfuerzos terapéuticos encaminados a controlar estas alteraciones lo son para un adecuado control de la PTH. Sin embargo, la PTH de los pacientes en hemodiálisis es un mal marcador de mortalidad. Solo grandes estudios permiten conocer los valores de PTH que se relacionan con una mayor mortalidad. Y en esos estudios los resultados son muy variables⁴⁻⁸.

Sin embargo otras moléculas como el calcio y fósforo han demostrado un mejor significado pronóstico sobre mortalidad, junto con la vitamina D, aunque con esta los resultados son menos concluyentes^{9,10}.

La PTH circulante es una mezcla de péptidos como son la forma completa 1-84 y fragmentos de menor tamaño resultado del catabolismo de la PTH, denominados fragmentos no 1-84 o carboxiterminales. Solo la PTH 1-84 (proteína completa) es responsable de su actividad. Por otra parte, ciertos fragmentos carboxiterminales tienen una acción antagónica a la PTH 1-84. Al aclararse por el riñón, la PTH circulante varía en la proporción de estos péptidos según el estadio de ERC. Los métodos actualmente usados en la práctica clínica son de dos tipos. El denominado de 2.ª generación, llamado PTH intacta (PTHi) que mide la molécula 1-84 y multitud de fragmentos no 1-84. El otro es el método de 3.ª generación también llamada PTHbio, comercializados recientemente, y que determinan solo la PTH 1-84, aunque su uso no se está aún generalizado^{11,12}.

En un intento de asociar la información de ambas moléculas, algunos autores han propugnado la utilidad de

la proporción de estas moléculas mediante el ratio PTH-bio/PTHi como marcador de la situación ósea^{13,14} y de mortalidad¹⁵.

En la práctica clínica existen en la actualidad dos criterios para definir los valores de normalidad de la PTH. El primero, y más clásico definido por las Guías KDOQI¹⁶ y las Guías SEN¹⁷, fue el histomorfométrico. En ese momento existían evidencias por biopsia ósea de que con una PTHi por debajo de 150 pg/ml y por encima de 300 pg/ml existen alteraciones óseas. Los valores de normalidad establecidos en estos casos, lo son por la relación con las lesiones observadas en la biopsia ósea¹⁸. Esos valores perduran aún en la mayoría de las recomendaciones. El otro criterio fue el de mortalidad. Existen varios estudios que encuentran incremento de la mortalidad con los valores extremos, pero con valores mucho más altos de 300 pg/ml. Así, las Guías KDIGO¹⁹, definieron entre 2-9 veces los valores de normalidad de la PTHi como criterio a seguir. Sin embargo ambos criterios no dejan tranquila a la comunidad nefrológica. El reciente estudio COSMOS ha encontrado, en una amplia cohorte de pacientes seguidos durante 5 años, que los valores entre los cuales hay menos mortalidad están entre 168-674 pg/ml²⁰, muy similar a las recomendaciones KDIGO. Los autores del estudio COSMOS recomiendan modificar los valores de referencia de la PTHi actuales basados en los estudios histomorfométricos óseos, por otros de supervivencia. Aunque existen resultados contradictorios, parece que la mortalidad asociada a la PTH sérica describe una curva en J, con mayor mortalidad en los pacientes con valores más bajos y más altos. Pero además existe una variabilidad entre las diferentes casas comerciales que tienen métodos de 2.^a generación en la determinación de la PTH²¹ lo que dificulta la interpretación de los resultados.

La medición de la PTH plantea varios problemas a la hora de interpretar sus valores, así como a la hora de seleccionar los valores de normalidad a usar cuando se está tratando a un paciente renal. ¿Qué valores de normalidad usar?, ¿los derivados de estudios histomorfométricos?, ¿los de mortalidad?, ¿ambos?, ¿con qué método medir la PTH, de 2.^a o de 3.^a generación?

En este estudio hemos estudiado las diferencias en mortalidad entre métodos de medida de la PTH de 2.^a y 3.^a generación en un grupo de pacientes seguidos durante 2 años. Además hemos valorado el cociente PTHbio/PTHi como posible marcador de mortalidad, por si la proporción de las moléculas circulantes pudiera ser un marcador. Además hemos analizado la asociación entre mortalidad y PTHi sérica, para lo que hemos puesto los intervalos a analizar siguiendo los criterios KDOQI (150-300 pg/ml) y COSMOS (168-674 pg/ml) y hemos determinado qué valores representan mejor los criterios de mortalidad.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, en condiciones de práctica clínica de dos años de duración. El objetivo principal de este estudio es determinar la influencia de la PTH sérica sobre la supervivencia del paciente en hemodiálisis. En él se incluyeron 145 pacientes en hemodiálisis pertenecientes a un solo centro, a los cuales se realizó una determinación analítica

basal, y posteriormente un seguimiento de dos años. Hemos determinado parámetros clínicos y analítica basal en la que se determinó la PTH por 2 métodos diferentes, uno de 2.^a y otra de 3.^a generación, así como calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y fosfatasa alcalina ósea, el FGF23, la 25(OH)-vitamina D, y marcadores de remodelado. Los valores de PTH-intacta (PTHi) o PTH de 2.^a generación se determinaron por un método de electroquimioluminiscencia realizado en el autoanalizador Elecsys (Roche), que utiliza un anticuerpo dirigido contra los aminoácidos 26-32 de la molécula y otro contra la zona 55-64. Debido a ello no detecta los fragmentos carboxiterminales cortos, pero sí la PTH 1-84 y los fragmentos largos 7-84 y la amino-PTH¹¹ (coeficientes de variación intra- e interensayo son <2,5 y <3% respectivamente y sensibilidad del método 1,2 pg/ml). Los valores de PTHi fueron normalizados según las fórmulas de la SEN a la PTHi de Allegro. Los valores de la PTH de 3.^a generación o PTH-bio se determinaron por un método de electroquimioluminiscencia realizado en el autoanalizador Elecsys (Roche), que utiliza un anticuerpo dirigido contra los aminoácidos 1-4 de la molécula y otro contra la zona 55-64, midiendo la molécula 1-84 y la amino-PTH¹¹ (coeficientes de variación intra- e interensayo son <3 y <6% respectivamente y la sensibilidad del método es 5,50 pg/ml). Los valores de normalidad de la PTHbio fueron definidos como el 50% del valor de la PTHi¹⁵.

Se realizó también el cálculo del cociente entre las moléculas PTHbio/PTHi con el fin de determinar la proporción de fragmentos 7-84.

En el seguimiento anual y a los dos años, se hizo un registro de pacientes fallecidos por cualquier causa y se determinaron de nuevo parámetros analíticos generales, del metabolismo mineral, inflamación y nutrición. Tanto en la analítica anual como en la de los dos años, la PTH medida fue la de 2.^a generación o PTHi.

Mediante el autoanalizador ADVIA CENTAUR 2400 se determinaron la albúmina sérica (técnica de unión al colorante verde de bromocresol; coeficientes de variación intra- e interensayo son <1,3 y <2%, y la sensibilidad del método es 1 g/dl), el calcio sérico (técnica del arsenazo III; coeficientes de variación intra- e interensayo son <1,2 y <2%, y la sensibilidad del método es 0,5 mg/dl), la creatinina sérica (técnica del picrato alcalino; coeficientes de variación intra- e interensayo son <3,1 y <4%, y la sensibilidad del método es 0,2 mg/dl), el fósforo inorgánico sérico (técnica del fosfomolibdato UV; coeficientes de variación intra- e interensayo son <2,2 y <3%, y la sensibilidad del método es 0,3 mg/dl), las proteínas totales séricas (técnica del biuret; coeficientes de variación intra- e interensayo son <1,3 y <2%, y la sensibilidad del método es 2 g/dl), la PCR (técnica turbidimétrica potenciada con látex; coeficientes de variación intra- e interensayo son <4,9 y <6%, y la sensibilidad del método es 0,003 mg/dl), y la fosfatasa alcalina sérica (hidrólisis el p-nitrofenil fosfato; coeficientes de variación intra- e interensayo son <1,9 y <2,4%, y la sensibilidad del método es 5U/l).

Los valores de prealbúmina sérica se determinaron en un autoanalizador SPA plus mediante turbidimetría, con coeficientes de variación intra- e interensayo son <4,4 y <6% respectivamente y sensibilidad de 0,006 g/l.

Los valores de vitamina D total (25[OH] vitamina D2 y D3) se determinaron por un método de electroquimioluminiscencia

realizado en el autoanalizador Elecsys (Roche) con coeficientes de variación intra- e interensayo son <7,5 y <8% respectivamente y sensibilidad de 3 ng/ml.

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) en plasma (C-terminal) se determinó mediante un método de ELISA (Immupics, EE. UU.) utilizando 2 anticuerpos policlonales dirigidos hacia la fracción C-terminal del FGF-23 (coeficientes de variación intra- e interensayo son <1,7 y <3,5%, respectivamente y la sensibilidad del método es de 1,5 RU/ml).

La isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina se determinó en suero mediante ELISA (OSTASE BAP, IDS, UK) (coeficientes de variación intra- e interensayo son <4,5 y <6,4% respectivamente y la sensibilidad del método es 0,7 µg/l).

La determinación del propéptido C terminal del procolágeno tipo I (PINP) y del β-Cross Laps (β-CTX) en suero se realizó mediante electroquimioluminiscencia en el autoanalizador Elecsys (Roche) (para el PINP coeficientes de variación intra- e interensayo son <2,9 y <3,7% respectivamente y la sensibilidad del método es 5 µg/l; para el β-CTX, coeficientes de variación intra- e interensayo son <4,6 y <4,7% respectivamente y sensibilidad del método es 0,07 ng/ml).

Resultados

Se han estudiado de una manera prospectiva a 145 pacientes en hemodiálisis durante dos años, de los cuales un 49% eran mujeres. En la [tabla 1](#) se expresan los datos basales de la población estudiada, tanto analíticos como clínicos. Un 85,1% de los pacientes estaban con algún activador del receptor de vitamina D, y un 17,9% con cinacalcet.

Durante el seguimiento 21 pacientes fallecieron en el primer año y 28 en el segundo. Cuando analizamos los factores clínicos y analíticos responsables observamos aquellos que se correlacionan con mortalidad ([tabla 2](#)). Los parámetros relacionados con mortalidad fueron la albúmina, prealbúmina, proteína C reactiva, ProBNP, creatinina, edad, tipo de acceso vascular, así como la fosfatasa alcalina ósea. Sin embargo los valores de PTH tanto de 2.^a (PTHi) como de 3.^a generación (PTHbio) de los pacientes que fallecieron y los que no, no son significativos. Tampoco se relacionó el cociente, PTHi o PTHbio en valores absolutos.

Debemos recordar que el objetivo principal de este estudio es intentar definir el efecto que sobre la mortalidad tienen los valores de PTH tanto de 2.^a como de 3.^a generación, así como el cociente entre ambas. La PTH de 2.^a generación (PTHi) y la PTH de 3.^a generación (PTHbio) tienen una buena correlación entre ellas. Las correlaciones de la PTH tanto de 2.^a generación como de 3.^a, son similares con otras moléculas del metabolismo mineral ([tabla 3](#)).

Al analizar el cociente de PTHbio/PTHi observamos que a medida que se eleva el valor de la PTHi el cociente disminuye, sugiriendo que, aunque la PTH 1-84 se incrementa, aumentan más los fragmentos no 1-84, probablemente debido a un aumento de la degradación de PTH conforme aumenta la molécula 1-84 ([fig. 1](#)).

Al estratificar los pacientes por intervalos de PTH, se observa un incremento significativo de mortalidad en aquellos enfermos con valores extremos de PTHi: mayores de 678 pg/ml y menores de 150 pg/ml, con respecto al grupo de pacientes

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas y valores analíticos basales de la población estudiada

Variable	
Edad (años)	65,9 ± 14,6
Peso seco (kg)	65,5 ± 14,2
Tiempo en hemodiálisis (años)	Me 3 (P25-2; P75-6)
Sexo masculino (%)	51
Acceso vascular (%)	
FAV	60,8
PTFE	19,2
Catéter tunelizado permanente	20
Técnica hemodiálisis (%)	
Convencional	90
On-line	10
Hipertensión (%)	86,9
Diabetes mellitus (%)	23,4
Dislipemia (%)	35,2
	M ± DE
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ± 1,6
Hematocrito (%)	35,5 ± 4,6
Urea (mg/dl)	117,7 ± 36,5
Proteínas totales (g/dl)	6,5 ± 0,6
Albúmina (g/dl)	3,6 ± 0,4
Hierro (µg/dl)	65,4 ± 28
Índice saturación hierro (%)	31,7 ± 14,3
Calcio (mg/dl)	9,2 ± 0,7
Fósforo (mg/dl)	4,7 ± 1,6
CO ₂	21,4 ± 3,5
Colesterol total (mg/dl)	158 ± 35
Prealbúmina (mg/dl)	33 ± 10
Ferritina (ng/dl)	406 ± 242,1
	Me (P25;P75)
Fosfatasa alcalina ósea (µg/l)	29,6 (20,7;41,9)
PINP (µg/l)	255,3 (161,2;486,6)
β-CTX (ng/ml)	1,8 (1,3;2,5)
PTH 2. ^a gen o PTHi (pg/ml)	205 (116,5;386,1)
PTH 3. ^a gen o PTHbio (pg/ml)	119,5 (76,2; 240)
Cociente PTHbio/PTHi	0,61 (0,56;0,68)
25OH-vitamina D (ng/dl)	22,9 (12,7;34,2)
Creatinina (mg/dl)	7,6 (5,6;9,1)
Fosfatasa alcalina (UI/l)	111 (89;145)
Triglicéridos (mg/dl)	146 (102;193)
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,6 (0,25;1,97)
ProBNP (pg/ml)	8325 (3422;17450)
FGF-23 (RU/ml)	788 (384;3258)

con PTH entre 150-300 pg/ml ([fig. 2](#)); esta diferencia es significativa. Aunque la mortalidad es mayor entre los pacientes con PTHi entre 300 y 678 pg/ml que en aquellos cuya PTHi es 150-300 pg/ml ([fig. 2](#)), esta diferencia no alcanza significación estadística. Con la PTHbio calculada como el 50% de la PTHi las diferencias no son significativas, en los mismos intervalos.

Si comparamos de forma independiente la mortalidad con los valores definidos en las actuales guías SEN y KDOQI de PTHi (150-300 pg/ml) y los valores establecidos por el estudio COSMOS (164-678 pg/ml) ([tabla 4](#)), el riesgo relativo de mortalidad es solo significativo con PTH superiores a 300 pg/ml e inferiores a 150 pg/ml. Esto implica que los pacientes con PTHi superior a 300 tienen mayor mortalidad solo cuando se incluyen a los que tienen una PTHi mayor de 678 pg/ml. En nuestro estudio la PTHi muestra un mejor valor predictivo de mortalidad que

Tabla 2 – Variables que han presentado relación con mortalidad en la población estudiada

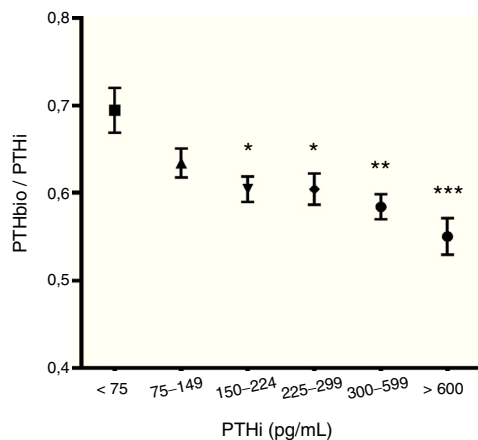
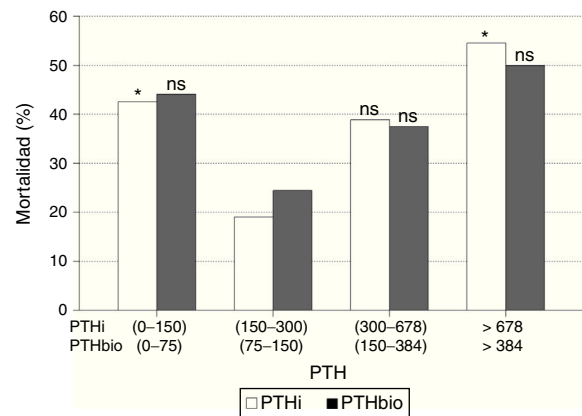
Variable	No éxitos	Éxitos	Valor p
Edad (años) M ± DE	62,8 ± 14,9	73 ± 10,6	p < 0,0001
Años en hemodiálisis Me (P25,P75)	3 (2;5,5)	4 (3;7)	p = 0,027
Catéter tunelizado permanente (%)	9,9	36,4	p < 0,0001
Albúmina (g/dl) M ± DE	3,72 ± 0,48	3,51 ± 0,42	p = 0,0138
Prealbúmina (mg/dl) M ± DE	35,1 ± 9,6	28,1 ± 10	p = 0,0008
FAO (μg/l) Me (P25,P75)	26,8 (19,7;31,7)	31,4 (22,4;45,5)	p = 0,037
Creatinina (mg/dl) Me (P25,P75)	8 (5,8;9,8)	6,6 (5,5;8,4)	p = 0,018
PCR (mg/dl) Me (P25,P75)	0,25 (0,25;1,37)	1,3 (0,25;3,4)	p = 0,0001
ProBNP (pg/ml) Me (P25,P75)	6590 (2778;14450)	14100 (6580;34000)	p = 0,0001

Tabla 3 – Correlaciones de PTH de 2.^a y 3.^a generación (ambas determinaciones tienen correlaciones similares con moléculas del metabolismo mineral)

Variable	Correlaciones con PTH intacta		Correlaciones con PTHbio	
	r	p	r	p
25OH-vitamina D (ng/dl)	-0,034	ns	-0,033	ns
FGF-23 (RU/ml)	0,296	0,0003	0,228	0,006
Fosfatasa alcalina (UI/l)	0,268	0,0012	0,254	0,0022
Fosfatasa alcalina ósea(μg/l)	0,342	0,0000	0,338	0,0000
Calcio (mg/dl)	-0,001	ns	-0,050	ns
Fósforo (mg/dl)	0,326	0,0001	0,295	0,0003

Tabla 4 – Comparación de mortalidades con métodos de PTH intacta (PTHi) y PTHbio con los valores de referencia establecidos por Guías SEN y KDOQI (150-300pg/ml) y por los del estudio COSMOS (168-674pg/ml)

Guías	Éxitos No/Sí	OR (IC95%)	P	Guías	Éxitos No/Sí	OR (IC95%)	P
PTHi				PTHbio			
150-300	34/8			75-150	24/6		
<150	27/19	2,99 (1,14-7,88)	0,024	<75	29/19	2,62 (0,90-7,60)	ns
>300	27/20	3,15 (1,20-8,25)	0,017	>150	35/23	2,63 (0,93-7,42)	ns
Cosmos				Cosmos			
PTHi				PTHbio			
168-674	47/22			84-337	56/27		
<168	36/20	1,19 (0,56-2,50)	ns	<84	25/15	1,24/0,57-2,74)	ns
>674	5/6	2,56 (0,71-9,32)	ns	>337	7/7	2,07 (0,66-6,51)	ns

**Figura 1 – Representación de la evolución del cociente de PTHbio/PTHi, a medida que aumenta la PTHi de 2.^a generación (pg/ml). p* 0,05; ** 0,01; *** 0,001.**

* p < 0,05 (comparado con 150-300)

Figura 2 – Representación de mortalidad según valores de referencia de PTH establecidos por las Guías SEN, KDOQI y estudio COSMOS.

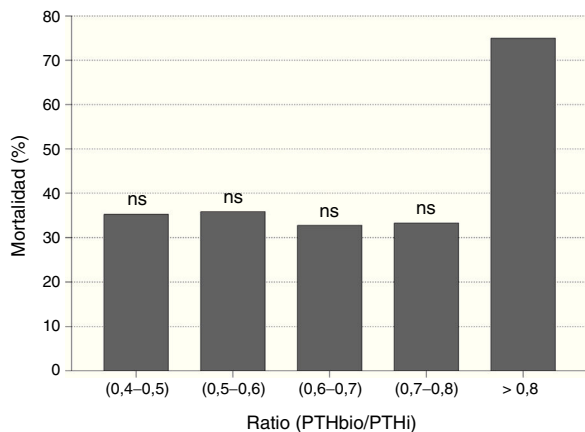


Figura 3 – Mortalidad dependiendo de los diferentes valores del cociente PTHbio/PTHi.

la PTHbio teniendo como referencia 150-300 (75-150) pg/ml, pero lo es gracias a los pacientes con PTH más altas (tabla 4).

Cuando analizamos el valor predictivo del cociente PTHbio/PTHi sobre la mortalidad no se observaron diferencias entre los pacientes que fallecen y los que no. Igualmente no se observaron diferencias en mortalidad cuando se analiza por quintiles el cociente PTHbio/PTHi, con lo que no parece ser un marcador de mortalidad (fig. 3). El valor superior a 0,8 tiene una mayor mortalidad, pero al ser un grupo muy reducido de pacientes esta diferencia no es significativa.

Discusión

Las alteraciones del metabolismo mineral son un factor de riesgo cardiovascular en el paciente renal con una alta importancia²². Sin embargo es la PTH la que tiene un menor peso como marcador de morbimortalidad en el paciente renal. En nuestro estudio observamos cómo la PTH no es un marcador de mortalidad cuando se analiza en conjunto con otros factores de más peso como edad, años en diálisis, albúmina o acceso vascular. Sin embargo es un importante modulador de todas las alteraciones de este metabolismo, por lo que no se debe descuidar su control. Como observamos la PTHbio y PTHi se correlacionan muy bien con otros parámetros como fósforo, FGF23, fosfatasa alcalina ósea y años de diálisis. Todos con una alta relación con morbimortalidad. De hecho muchos grupos encuentran un mayor interés en relacionar varios parámetros de metabolismo mineral como marcador de mortalidad⁹.

Pero el objetivo principal de este trabajo ha sido definir no solo el papel de la PTH como marcador de mortalidad, sino conocer con qué tipo de ensayos y con qué valores de referencia debemos de trabajar. Esto puede aclarar más el cómo interpretar la PTH en la práctica clínica diaria.

La relación PTHi y mortalidad es controvertida. Algunos autores no encuentran que la PTHi sea un predictor de mortalidad⁹, aunque la mayoría de los estudios encuentran que la PTHi puede ser un marcador de mortalidad, si bien los resultados son muy variables. Cuando analizamos la mortalidad observamos que aunque los valores establecidos de 150-300 pg/ml lo fueron por criterios histomorfométricos,

representan también valores que sirven como puntos de inflexión en la mortalidad. No todos los estudios encuentran una mortalidad con curva de J como muestra el metaanálisis de Natoli et al.⁸. En nuestro caso la curva de mortalidad que encontramos sí tiene forma de J, donde los valores con menor mortalidad se encuentran dentro del intervalo de PTHi de 150-300 pg/ml.

Al igual que otros autores²³, encontramos una correlación entre la PTHi y la PTHbio. En un principio, según esos parámetros y una vez ajustados los valores de normalidad podrían usarse indistintamente. Además ambas determinaciones se correlacionan con los mismos parámetros clínicos y analíticos, por lo que no demuestran una diferencia que haga pensar que uno de los métodos aporte ventaja sobre el otro. Es conocido que a medida que desciende el filtrado glomerular aumentan los fragmentos no 1-84²⁴. Sí llama la atención cómo a medida que la PTH 1-84 aumenta, lo hacen también estos fragmentos, aunque lo hacen en mayor medida que la propia molécula 1-84. Como los fragmentos no 1-84 tienen una acción antagónica con la PTH 1-84, se podría suponer que a un mayor valor de PTHi, los efectos sistémicos, especialmente óseos, se verían reducidos por estas moléculas. Este aspecto deberá ser estudiado para conocer su importancia. Estos cambios en la proporción de fragmentos tienen importancia a la hora de definir los valores de normalidad de la PTHbio.

Sin embargo en nuestro estudio no observamos que los pacientes con ratio PTHbio/PTHi bajo tengan una menor mortalidad por aumento de los fragmentos 7-84, lo que parece indicar que la molécula de PTH 1-84 tiene un papel relevante sobre la mortalidad de estos pacientes.

En la literatura se definen los valores de normalidad de la PTHbio como un 54% de la PTHi¹⁵. Sin embargo en nuestro estudio se observa que esta proporción varía al modificarse la PTHi. Es decir a mayor PTH 1-84 los fragmentos no 1-84 aumentan en mayor medida que lo hace la propia 1-84. Por lo tanto, actualmente se desconocen los valores de normalidad de la PTH 1-84 medida por métodos de 3.^a generación en el paciente en hemodiálisis, pues no están aún establecidos estos en ninguna recomendación. Según nuestros resultados los límites de PTHbio deben ser más estrechos, pues a medida que aumenta la PTH 1-84 también lo hacen en mayor proporción los fragmentos no 1-84, lo que podría tener importancia a la hora de establecer los valores de normalidad de PTHbio. No se conoce aún cómo interpretar los valores de PTHbio al eliminar el factor de distorsión que suponen los fragmentos no 1-84, pues no existen estudios a ese fin. Asumir la PTHbio como el 50-54% de la PTHi no nos parece correcto, pues no corresponde a la realidad. Se debe realizar un estudio multicéntrico con un gran número de pacientes para definir estos valores.

El estudio COSMOS encuentra cómo una PTHi hasta 674 ng/ml puede ser establecida como límite superior del intervalo de referencia en cuanto mortalidad. En nuestro estudio no encontramos, al igual que otros autores²⁵, una mayor mortalidad en los pacientes con PTHi entre 300-674 que en aquellos con PTHi entre 150-300 ng/ml. Estos resultados nos hacen ser prudentes antes de establecer el valor de 678 ng/ml como valor de referencia superior en el paciente en hemodiálisis. La mortalidad es significativa por encima de 678 pg/ml, pero

no debemos en ningún caso alcanzar esa cifra como valor de seguridad. La significación estadística en un sentido o en otro no debe hacernos pensar que un aumento de PTHi de hasta 9 veces los valores de normalidad, sea seguro. Está claro que una PTHi tan elevada representa posiblemente una serie de alteraciones del metabolismo mineral que pueden repercutir negativamente en el paciente renal. Existe una zona de confianza entre 300-678 pg/ml en la que la mortalidad es baja pero pensamos que estar cerca de 300 es más seguro que de 678 pg/ml.

El cociente PTHbio (1-84)/PTHi (1-84 + no 1-84) ha sido estudiado como marcador de cambios histomorfométricos y como marcador de mortalidad, para intentar tener en cuenta la implicación de las moléculas 1-84 y no 1-84 sobre el hueso y supervivencia. Sin embargo la evidencia es aún escasa. Al igual que el estudio de Melamed et al.¹⁵, nuestros resultados muestran que el cociente no se asocia a mortalidad. Otros autores han encontrado que el cociente PTHbio/PTHi sí es un buen marcador de mortalidad en varones en hemodiálisis²⁶. Aquellos pacientes con niveles mayores de cociente PTHbio/PTHi tendrían mayor mortalidad.

Las limitaciones de nuestro estudio son varias. La muestra estudiada es pequeña, pues es necesario un grupo de valores extremos de PTH más amplio. Otra limitación de nuestro estudio es haber realizado la PTHbio solo en el momento basal y no en revisiones sucesivas.

Conclusiones

Según nuestros resultados los valores de PTHi definidos por criterios histomorfométricos son unos límites acertados como marcadores de mortalidad del paciente en hemodiálisis, y con una muestra muy inferior, el valor 300 pg/ml define mejor el punto de corte superior que el 674 definido en el estudio COSMOS, aunque la mortalidad entre 150-300 y 300-678 pg/ml es la misma. Los métodos de 3.ª generación que definen la PTHbio no aportan mayor precisión a la hora de definir mortalidad, si bien los valores de normalidad de PTHi no están bien definidos, por lo que posiblemente no puedan compararse la PTHi y la PTHbio con los valores planteados actualmente. El cociente PTHbio/PTHi no es un buen marcador de mortalidad.

Conflicto de intereses

Roche España ha financiado los métodos de determinación de la PTHbio. No han influido ni en el diseño ni la elaboración de esta publicación.

Agradecimientos

Agradecimiento a Maribel Villarino por su ayuda durante el desarrollo del trabajo. L.R-O es profesional en Formación en Investigación Sanitaria «Río Hortega» (CM13/00131), Ministerio de Educación, Gobierno de España. R.V-B es un profesional con contrato posdoctoral «Sara Borrell» (CD14/00198) y por un proyecto (SAF2014-60699-JIN) del Ministerio de Economía (MINECO) y Competitividad en asociación a fondos

FEDER. PI14/00386. PI16/01298. FEDER funds ISCIII-RETIC REDinREN/RD06/0016, RD12/0021.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:31-8.
2. 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.
3. Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;38:136-48.
4. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Gracioli RG, Neves CL, Magalhães AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int.* 2007;71:1262-70.
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-18.
6. Lertdumrongluk P, Lau WL, Park J, Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Impact of age on survival predictability of bone turnover markers in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2535-45.
7. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al., ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1948-55.
8. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chirolu S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2013;14:88.
9. Streja E, Wang HY, Lau WL, Molnar MZ, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, et al. Mortality of combined serum phosphorus and parathyroid hormone concentrations and their changes over time in hemodialysis patients. *Bone.* 2014;61:201-7.
10. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphorus, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:770-9.
11. 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;28:123-8.
12. González-Casaus ML, González-Parra E, Sánchez-González C, Albalade M, de La Piedra-Gordo C, et al. La menor proporción de parathormona circulante biológicamente activa en diálisis peritoneal no permite el ajuste intermétodo de parathormona establecida para hemodiálisis. *Nefrología.* 2014;34:330-40.
13. Herberth J, Branscum AJ, Mawad H, Cantor T, Monier-Faugere MC, Malluche HH. Intact PTH combined with the PTH ratio for diagnosis of bone turnover in dialysis patients: a diagnostic test study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:897-906.
14. Kurajoh M, Inaba M, Okuno S, Nagayama H, Yamada S, Imanishi Y, et al. Reduction of whole PTH/intact PTH ratio as a predictor of bone metabolism in cinacalcet treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2011;22:923-30.

15. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, Jaar BG, Fink NE, Parekh RS, et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1650-8.
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines: bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(Supp 4):S1-201.
17. Torregrosa JV, Cannata Andia J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. Recomendaciones de la sociedad española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (SEN-MM). *Nefrología*. 2011;31 Suppl 1:1-32.
18. 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.
19. 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:S1-130.
20. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al., COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1542-51.
21. Ix JH, Anderson CA, Smits G, Persky MS, Block GA. Effect of dietary phosphate intake on the circadian rhythm of serum phosphate concentrations in chronic kidney disease: a crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1392-7.
22. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14:3-12.
23. Inaba M, Nakatsuka K, Imanishi Y, Watanabe M, Mamiya Y, Ishimura E, et al. Technical and clinical characterization of the Bio-PTH (1-84) immunochemiluminometric assay and comparison with a second-generation assay for parathyroid hormone. *Clin Chem*. 2004;50:385-90.
24. Herberth J, Fahrleitner-Pammer A, Obermayer-Pietsch B, Krisper P, Holzer H, Malluche H, et al. Changes in total parathyroid hormone (PTH, PTH-(1-84) and large C-PTH fragments in different stages of chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2006;65:328-34.
25. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70:771-80.
26. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, Ishimura E, Yamakawa T, Shoji S. Increased active PTH(1-84) fraction as a predictor of poor mortality in male hemodialysis patients. *Osteoporos Int*. 2013;24:2863-70.