



Utilidad de la determinación de PTH entera y del cociente PTH 1-84/7-84 en el diagnóstico no invasivo de osteodistrofia de bajo recambio

A. L. Negri*, M. Álvarez Quiroga**, M. Bravo**, E. Fradinger*, A. Jacobo de Marino*, C. E. Bogado* y J. R. Zanchetta*

*Instituto de Investigaciones Metabólicas. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador y **FMC-Argentina Caballito. Buenos Aires (Argentina).

RESUMEN

Los ensayos convencionales de PTH intacta detectan tanto la PTH 1-84 como fragmentos inactivos (como la PTH 7-84) que se acumula en insuficiencia renal. Recientemente se ha desarrollado un nuevo ensayo de PTH que mide solo la verdadera PTH 1-84 (PTH entera, Whole PTH o CAP assay, Scantibodies). Como el fragmento PTH 7-84 es antagónico sobre los efectos óseos de la PTH 1-84, Moniere-Faugere han sugerido que un cociente PTH 1-84/7-84 menor a 1 podría predecir bajo recambio óseo. Nosotros evaluamos la utilidad del ensayo de PTH entera y de la relación PTH 1-84/7-84 como marcadores de recambio óseo en un grupo de 24 pacientes en diálisis peritoneal (DP). Los pacientes se clasificaron como que presentaban bajo recambio óseo si tenían una PTH total (ensayo similar a la PTH intacta) de menos de 100 pg/ml. También medimos los Crosslaps (CTX) séricos como otro marcador de resorción. Los pacientes tuvieron una media de PTH entera de 95,5 pg/ml y una media de PTH total de 155,4 pg/ml (rango 9 a 900). La PTH entera representó el 69,1% de la PTH total. Quince pacientes (62,5%) tuvieron una PTH total menor a 100. Estos pacientes tuvieron cociente PTH 1-84/7-84 de $1,9 \pm 1,8$ mientras que 9 pacientes con una PTH total mayor a 100 tuvieron un cociente de $1,29 \pm 0,6$ ($p = NS$). Hubo una estrecha correlación entre PTH entera y PTH total $r = 0,98$; $p < 0,0001$) y con los CTX séricos ($r = 0,78$; $p < 0,0001$). Nosotros concluimos que el cociente 1-84/7-84 no parece ser útil en la predicción bajo recambio óseo y que la PTH total no parece ser más útil que la PTH intacta en la predicción del recambio óseo en esta población. Futuros estudios deberán correlacionar estos marcadores con mediciones directas del recambio óseo en biopsias óseas para demostrar su utilidad en la predicción del tipo de osteodistrofia renal.

Palabras clave: Recambio óseo. PTH entera. Cociente PTH 1-84/7-84. Osteodistrofia renal.

Recibido: 23-XII-2002.

En versión definitiva: 7-IV-2003.

Aceptado: 7-IV-2003.

Correspondencia: Dr. Armando Luis Negri
Instituto de Investigaciones Metabólicas
Libertad 836, 1 piso
1012 Buenos Aires (Argentina)

WHOLE PTH AND 1-84/7-84 PTH RATIO FOR THE NON INVASIVE DETERMINATION OF LOW BONE TURNOVER IN RENAL OSTEODYSTROPHY

SUMMARY

The conventional intact PTH assays detect not only PTH 1-84 but also inactive fragments (as PTH 7-84) that accumulate in renal failure. There has been a recent development of a new PTH assay that measures only true 1-84 PTH (Whole PTH or CAP assay, Scantibodies). As 7-84 PTH fragment is antagonistic on bone effects of 1-84 PTH, Moniere-Faugere has suggested that 1-84/7-84 PTH ratio less than 1 is predictive of low turnover. We evaluated the usefulness of CAP assay and the 1-84/7-84 PTH ratio as markers of bone turnover in a groups of 24 patients in peritoneal dialysis (PD). Patients were classified as having low bone turnover if they had a Total PTH (similar to intact PTH) of less than 100 pg/ml. We also measured serum CrossLaps (CTX) as another serum resorption marker. Patients had a mean Whole PTH of 95.5 pg/ml and a mean total PTH of 155.4 pg/l (range 9 to 900). Whole PTH represented 69.1% of total PTH. Fifteen patients (62.5%) had a total PTH of less than 100. These patients had a 1-84/7-84 relationship of 1.9 ± 1.8 while 9 patients with Total PTH more than 100 had a relationship of 1.29 ± 0.6 ($p = NS$). There was a tight correlation between Whole PTH and total PTH ($r = 0.98$; $p < 0.0001$) and with serum CTX ($r = 0.78$; $p < 0.0001$). We conclude that 1-84/7-84 ratio does not seem useful in the prediction of low bone turnover and that Whole PTH does not seem to be more useful than intact PTH in the prediction of bone turnover in this population. Future studies should correlate this markers with direct measurements of bone turnover in bone biosies to demonstrate their usefulness in the prediction of the type of renal osteodystrophy.

Key words: **Bone turnover. Whole PTH. PTH 1-84/7-84 ratio. Renal osteodystrophy.**

INTRODUCCIÓN

Desde 1987 están comercialmente disponibles ensayos para medir paratohormona (PTH) «intacta»¹. Estos ensayos comerciales han mejorado las determinaciones de esta hormona que se obtenían con los inmunoensayos competitivos iniciales, ya que no detectan los fragmentos de la región media y C-terminales, que se encuentran muy aumentados en la insuficiencia renal crónica².

Sin embargo los niveles de PTH intacta frecuentemente sobreestimaban la presencia y severidad de las alteraciones óseas mediadas por PTH en los pacientes urémicos³⁻⁵. Recientemente Brossard y cols.,⁶ demostraron que cuando se fracciona el suero de pacientes urémicos por HPLC se detectan dos picos inmunoreactivos con los ensayos de PTH intacta. Según estos investigadores el primer pico co-migraba con la PTH humana sintética (hPTH) 1-84 y el segundo pico más hidrofílico, mostró que se acumulaba en pacientes con insuficiencia renal. Posteriormente se vio que los distintos ensayos para PTH

intacta reaccionaban principalmente con un fragmento inactivo (no activador de la ciclase), la PTH 7-84⁷. Slatopolsky y cols., encontraron experimentalmente⁸ que este fragmento de la PTH interfería con la actividad biológica de la PTH 1-84. Recientemente se ha desarrollado un nuevo ensayo de parathormona, la PTH entera, que mide sólo la verdadera PTH 1-84⁹. Este ensayo ha permitido medir separadamente el componente 1-84 de la parathormona circulante del fragmento inactivo 7-84. Por lo tanto asumiendo que los altos niveles de PTH 7-84 son causa de la resistencia a la PTH en la uremia, Monier-Faugere y cols.¹⁰, han sugerido que una disminución en la relación PTH 1-84/7-84 (menor a 1), causado por un incremento relativo de la PTH 7-84 podría ayudar en el diagnóstico no invasivo de la osteodistrofia de bajo recambio (OBR).

El propósito de este estudio fue evaluar la utilidad del ensayo de PTH entera y del cociente PTH 1-84/7-84 como marcadores de recambio óseo en una población de pacientes estables en diálisis peritoneal que tienen una alta prevalencia OBR. También

se evaluó la correlación de la PTH entera con otro nuevo marcador sérico de resorción como es el C-telopéptido entrecruzado terminal de colágeno tipo I (CTX, serum Crosslaps).

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 24 pacientes (18 mujeres y 6 varones) en diálisis peritoneal de un solo centro (FMC-Argentina Caballito), con una edad promedio de 49,6 ± 15 años y un tiempo en diálisis peritoneal de 29,0 ± 19,0 (rango: 3 a 67 meses). Los pacientes no habían sido hospitalizados en los últimos 3 meses ni habían sido paratiroidectomizados en los últimos 6 meses. Tres pacientes habían estado previamente trasplantados. El 75% de los pacientes había estado en hemodiálisis previa por 47,5 ± 44,3 meses (rango: 1 a 144 meses). El calcio en el baño de diálisis peritoneal fue de 3,5 meq/l en el 82,5% de los pacientes y de 2,5 meq/l en el 17,5% restante. Como medicación para el metabolismo fosfocálcico utilizaban: quelantes de fósforo que contienen calcio el 89% (carbonato 77%, acetato 12%) y el 4% utilizaban hidróxido de aluminio. Ocho pacientes usaban calcitriol en dosis bajas (de 1,35 a 6 ug por semana).

Métodos

A todos los pacientes se les determinó: 1) la fosfatasa alcalina ósea específica por método Elisa (Alkaphase-B de Metra Biosystems Inc, Mountain view, CA, USA); 2) PTH entera (CAP assay, Scantibodies, Santee, CA) y PTH total (ensayo similar a la PTH intacta, Scantibodies, Santee, CA); 3-CTX séricos (serum Crosslaps™ one sep Elise, Osteometer Biotech A/S, Herleb, Denmark). Los niveles del fragmento PTH 7-84 se obtenían de la diferencia entre el ensayo de PTH total y el ensayo de PTH entera. El fósforo sérico se determinó por UV usando un auto analizador CCX Spectrum (Abbott Laboratories, USA). El calcio sérico total se midió con auto analizador Synchron CX3 (Beckman Instruments Inc, USA). El coeficiente de variación fue de 1,3% a 8 mg% y 1,5% a 14 mg%.

Estadística

Todos los análisis fueron efectuados usando el software CSS: Statistica (StatSoft, Inc, Tulsa, OK). Los datos se presentan como media ± DS. Las comparaciones entre grupos fueron analizadas por test de

T no apareado. Las correlaciones entre variables fueron analizadas por análisis de regresión lineal.

RESULTADOS

La media de PTH entera fue de 95,5 pg/ml y la de la PTH total fue de 155,4 pg/ml (rango 9 a 900). La PTH entera representó el 69,1% de la PTH total. Quince pacientes (62,5%) tuvieron una PTH total inferior a 100 y fueron catalogados como de bajo recambio óseo. En la tabla 1 se observan las características de los pacientes con bajo recambio y con recambio normal/alto.

No hubo diferencias significativas en la calcemia total y la fosfatemia entre los dos grupos. Si se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los marcadores bioquímicos menos en la fosfatasa alcalina ósea. Los pacientes con bajo recambio tuvieron un cociente 1-84/7-84 promedio de 1,9 ± 1,8 que no fue significativamente diferente del de los pacientes con recambio normal/alto que tuvieron un cociente de 1,29 ± 0,6 (p: NS). Hubo una estrecha correlación entre la PTH entera y la PTH total (r = 0,98; p < 0,0001) (fig. 1), así como entre la PTH entera y los CTX séricos (r = 0,78; p < 0,0001). Hubo una correlación negativa aunque no significativa entre la cociente PTH 1-84/7-84 y el calcio sérico total (r = -0,25; p = 0,24).

DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que ambos ensayos de paratohormona, la PTH entera y la PTH total (que es similar a una PTH intacta), tienen una muy estrecha correlación y con muy escasa disper-

Tabla 1. Características demográficas y bioquímicas de los pacientes de acuerdo al tipo de recambio óseo

	Recambio Bajo (n: 15)	Recambio Normal/alto (n: 9)	p
Varón/Mujer	4/11	2/7	NS
Edad (años)	46,4 ± 16,4	55,0 ± 11,2	NS
Tiempo total en diálisis (meses)	56,8 ± 47,5	77,6 ± 59,6	NS
Calcio sérico total mg%	9,74 ± 0,71	9,89 ± 0,71	NS
Fosfatemia mg%	4,84 ± 0,58	5,62 ± 1,40	NS
Fosfatasa alcalina ósea U/l	46,2 ± 45,4	39,2 ± 48,3	NS
PTH entera pg/ml	27,70 ± 17,3	205,8 ± 173,2	< 0,001
PTH total pg/ml	38,6 ± 28,7	350,0 ± 251,9	< 0,001
CTX séricos nM	9,9 ± 9,0	39,2 ± 22,8	< 0,001
Cociente 1-84/7-84	1,90 ± 1,8	1,2 ± 0,6	NS

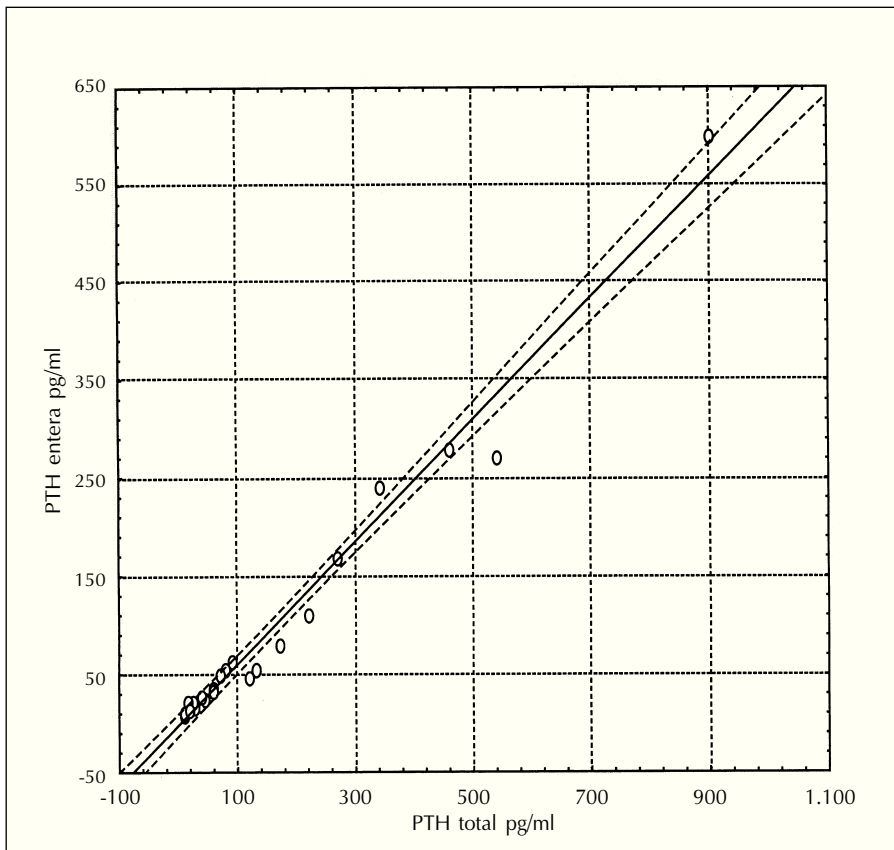


Fig. 1.—Correlación entre PTH total y PTH entera.

sión de valores, pudiendo asumirse que ambos ensayos son prácticamente equivalentes. Además los cocientes PTH 1-84/7-84 no fueron diferentes entre los pacientes con bajo remodelado y remodelado normal alto caracterizados por su nivel de PTH total sérica. Otro hallazgo interesante de nuestro estudio, como ya comunicamos previamente¹¹, es que los CTX séricos si parecen diferenciar la población de bajo remodelado de aquella de remodelado normal/alto. La valoración del recambio óseo es de gran importancia en el manejo de los pacientes renales crónicos dada la creciente prevalencia de la enfermedad ósea adinámica especialmente en diálisis peritoneal. El desarrollo de un nuevo ensayo de parathormona, la PTH entera, que sólo mide la verdadera PTH 1-84 y no su fragmento inactivo y antagonista de la misma, ha hecho que varios investigadores evaluaran la utilidad de este nuevo ensayo y la del cociente PTH entera y su fragmento inactivo en la estimación del remodelado óseo de pacientes en diálisis. M-C Monier-Faugere y cols.¹⁰, evaluaron la relación entre PTH entera y el cociente PTH 1-84/7-84 con el recambio óseo (medido histomorfológicamente en la biopsia ósea como fre-

cuencia de activación) en 51 pacientes dializados consecutivos no tratados con vitamina D. Encontraron 28 pacientes con recambio bajo y 23 con recambio alto. La PTH entera y el cociente PTH 1-84/7-84 fueron los que mejor correlacionaron con la frecuencia de activación y, utilizando un análisis de regresión logística, encontraron que el cociente entre ambas era el único parámetro que predecía recambio óseo. También encontraron que el mejor nivel de corte entre bajo remodelado y remodelado normal/alto era un cociente PTH 14-84/7-87 de 1. Así los 19 pacientes con un índice mayor a 1, todos presentaban recambio normal/alto, mientras que los 32 con índice menor a 1 tenían bajo recambio excepto 4. Es por ello que estos autores propusieron que la relación entre PTH 1-84/7-84 podría ser una buena herramienta diagnóstica para estimar recambio óseo en pacientes en insuficiencia renal crónica.

En otro estudio reciente Coen y cols.¹², efectuaron un análisis similar en 35 pacientes en hemodiálisis crónica a los cuales sometieron a biopsia ósea para determinar el recambio óseo. A estos pacientes también les determinaron PTH intacta, PTH

entera y PTH total. Encontraron que 9 pacientes presentaban bajo recambio, 12 tenían hiperparatiroidismo y 14 osteodistrofia mixta. Los cocientes de PTH 1-84/7-84 promedio fueron similares para los tres grupos histológicos, por lo que estos autores concluyeron que el cociente no era un buen marcador no invasivo de bajo recambio óseo.

Dorsch y cols.¹³, también estudiaron 4 pacientes en hemodiálisis intermitente dividiéndolos en dos grupos de bajo y alto recambio basados en los niveles de fosfatasa alcalina ósea (< de 45 U/l y > de 70 U/l respectivamente). Todos los pacientes estaban siendo tratados o habían sido tratados con metabolitos activos de la vitamina D. Estos autores tampoco encontraron diferencias significativas entre los cocientes promedio de PTH 1-84/7-84 con una considerable superposición entre los grupos por lo que concluyeron también que el cociente no permitía un mejor diagnóstico del bajo recambio, que generaba más costos. Tampoco encontraron que otro valor del cociente fuera útil para el diagnóstico diferencial.

Finalmente Salusky y cols.¹⁴ evaluaron la capacidad de otro ensayo de tercera generación, que determina exclusivamente la paratohormona completa 1-84 por inmunoluminometría (S-ILMA), en su capacidad para estimar la tasa de formación ósea. Estudiaron 20 pacientes pediátricos en diálisis peritoneal a los cuales les efectuaron biopsias óseas con doble marcación con tetraciclina. En estos pacientes también evaluaron la relación entre la S-ILMA PTH y el fragmento truncado aminoterminal, similar a la relación PTH 1-84/7-84. Tanto la S-ILMA PTH como la PTH intacta de Nichols (N-IRMA) correlacionaron con la tasa de formación ósea y hubo muy buena correlación entre ambos ensayos de paratohormona. Los niveles de S-ILMA y N-IRMA fueron mayores en los pacientes con alto recambio y sus valores se correlacionaron con la tasa de formación ósea. En contraste en los pacientes con recambio normal o bajo ninguno de los dos ensayos de PTH se correlacionó con la tasa de formación ósea. La relación ILMA-PTH/fragmento aminoterminal truncado fue \geq a 1 en casi todos los pacientes con alto recambio menos 2 y fue < a 1 en 6 de 8 pacientes con recambio normal/bajo. Los autores concluyeron que la evidencia no sugería que los ensayos de tercera generación que miden solamente la PTH 1-84 provean una mejor estimación de la tasa de formación ósea de los pacientes en diálisis.

Nuestro trabajo presenta dos problemas en su interpretación: el primero es que no se efectuaron biopsias ósea para corroborar los diagnósticos de recambio óseo normal/añlto o bajo. A pesar de ello como ha sido demostrado previamente por Couttentye y cols.¹⁵, una PTH intacta inferior a 150 pg/ml tiene un valor

predictivo de bajo recambio. El segundo es que parte de nuestros pacientes había sido tratados con calcitriol, mientras que en el caso de los pacientes estudiados por M-C Monier-Faugere y cols., ninguno había recibido esa medicación. No sabemos exactamente que importancia pueda tener este hecho en los resultados y dada la escasa cantidad de pacientes con esa medicación y las bajas dosis usadas no se realizó un análisis por separado. Nuestros resultados no sugieren que el cociente 1-84/7-84 sea diferente entre los pacientes con recambio bajo y aquellos con recambio normal/alto, y que por lo tanto este índice sea útil para diferenciar ambas poblaciones. Además la correlación entre la determinación de PTH entera y PTH total (similar a la PTH intacta de Nichols) hace que la determinación de la PTH entera tampoco ofrezca ventajas diagnósticas, siendo además su costo muy superior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, Keutmann HT, Wang CA, Potts JT Jr, Segre GV: Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 33: 1364-1367, 1987.
2. Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, Klahr S, Slatopolsky E: The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N England J Med* 301: 1092-1098, 1979.
3. Quarles L D, Lobough B, Murphy G: Intact parathyroid hormone over-estimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 154-150, 1992.
4. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S, Sherrard DJ: Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of «suppressed parathyroid function». *Kidney Int* 44: 860-866, 1993.
5. Salusky JB, Ramirez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre FB, Goodman WG: Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 45: 235-238, 1994.
6. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barre M, D'Amour P: Accumulation of a non-(1-84) molecular from of parathyroid (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3923-3929, 1996.
7. Lepage R, Roy L, Brossard J-H, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, D'Amour P: A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clinical Chemistry* 44: 805-809, 1998.
8. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P, Cantor T, Dusso A: A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 58: 753-761, 2000.
9. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, Cantor TL: Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Min Res* 16(4): 605-614, 2001.
10. Monier-Faugere M-C, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, Malluche H: Improved assessment of bone tur-

- nover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 60: 1460-1468, 2001.
11. Negri AL, Quiroga MA, Bravo M, Marino A, Fradinger E, Bogado CE, Zanchetta JR: Serum crosslaps as bone resorption marker in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 22 (5): 628-30, 2002.
 12. Coen G, Bonucci E, Ballanto P, Balducci A, Calabria S, Nicolai GA, Fisher MS, Lifrieri F, Manni M, Morosetti M, Moscaritolo E, Sardella D: PTH 1-84 and PTH «7-84» in the non invasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 40 (2): 348-354, 2002.
 13. Dorsch O, Shultz W, Deuber H-J: Clinical value of a new parathyroid hormone assay in consideration of CAP/CIP-quotient for the diagnosis of adynamic bone disease in dialysis patients with secondary HPT. *J Am Soc of Nephrol* 12: 763A (A3990), 2001.
 14. Salusky IB, Kuizon BD, Faciancani I, Lavigne J, Zahradnik RJ, Jueppner H, Goodman WG: Relationship between a third generation assay for PTH and bone formation in children on dialysis. *J Am Soc of Nephrol* 12: 772A (A4032), 2001.
 15. Coutteneye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO y cols.: Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1065-1072, 1996.