



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

TESIS

**ASOCIACIÓN ENTRE MEDICIONES SERIADAS DE FOSFATASA
ALCALINA TOTAL Y HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL.**

QUE PRESENTA EL ALUMNO:

JORGE ANTONIO JESÚS SILVA

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS:

DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

COTUTORES:

DR. RICARDO JOSÉ CORREA ROTTER

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Juan Carlos Ramírez Sandoval

Tutor de Tesis

Médico internista y nefrólogo.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Ricardo Correa Rotter

Co-tutor de Tesis

Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Co-tutor de tesis

Profesor titular del curso de Medicina Interna
Subdirector de servicios médicos
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

| | Pagina |
|--------------------------------------|--------|
| I. Resumen..... | 3 |
| II. Antecedentes..... | 4 |
| III. Planteamiento del problema..... | 9 |
| IV. Justificación..... | 9 |
| V. Hipótesis..... | 10 |
| VI. Objetivo..... | 10 |
| VII. Pacientes y métodos..... | 10 |
| VIII. Análisis estadístico..... | 13 |
| IX. Resultados..... | 14 |
| X. Discusión..... | 25 |
| XI. Conclusiones..... | 29 |
| XII. Bibliografía..... | 30 |

I. RESUMEN:

ASOCIACIÓN ENTRE MEDICIONES SERIADAS DE FOSFATASA ALCALINA TOTAL Y HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL.

ANTECEDENTES: La medición de la fosfatasa alcalina sérica total (FAt) en conjunto con la hormona paratiroidea molécula intacta (PTHi) pueden ser subrogados útiles de la enfermedad ósea de alto recambio en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento con diálisis peritoneal (DP). Sin embargo, no existe consenso acerca de la interpretación de las concentraciones de FAt en el seguimiento de los pacientes, pues la mayoría de los estudios son de tipo transversal. El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad de mediciones rutinarias de FAt para detectar cambios en mediciones seriadas de PTHi en pacientes con ERC en DP.

MÉTODOS: En este estudio se examinaron retroactivamente 179 mediciones seriadas de FAt y PTHi en 54 pacientes con DP con evolución estable durante un periodo de tres años. Fueron incluidos aquellos casos con más de tres mediciones seriadas de FAt y PTHi concomitantes. Todos los pacientes tenían transaminasas hepáticas normales y serologías negativas para virus de hepatitis B y C. Se compararon los cambios entre mediciones seriadas usando la razón entre la FAt reciente y la FAt previa ($rFAt/pFAt$) así como las de PTHi ($rPTHi/pPTHi$) para cada paciente. Además, los pacientes fueron asignados a uno de dos grupos dependiendo de la conducta de la PTHi: aquellos pacientes con PTHi estable de manera inicial que subsecuentemente presentaron elevaciones de la PTHi por arriba de nueve veces del límite superior del valor de referencia (grupo A, n=13) y, un segundo grupo, de pacientes con PTHi estable que no presentaron incrementos notables durante el seguimiento (grupo B, n=41). Después, comparamos los incrementos de la FAt entre ambos grupos.

RESULTADOS: El coeficiente de correlación de Spearman entre los cocientes $rFAt/pFAt$ y $rPTHi/pPTHi$ fue de 0.67 (P: 0.001). En contraparte, la correlación entre la FAt y la PTHi fue de 0.51 (P: 0.001). El grupo A tuvo diferencias estadísticamente significativas de FAt respecto al grupo B (la mediana de FAt del grupo A fue de 219.9 IU/L, 94-503; grupo B: 107.6 IU/L, 22-473, P <0.0001). La $rFAt/pFAt$ también fue diferente entre ambos grupos (mediana de $rFAt/pFAt$ del grupo A: 1.87, 1.30-4.04, del grupo B: 1.01 (0.38-1.60), P= 0.0004).

CONCLUSIONES: En este estudio, encontramos que un incremento del 60% o más de la FAt en mediciones seriadas es un marcador de un incremento clínicamente significativo en la PTHi. La FAt puede ser un subrogado alternativo del estado óseo mineral y útil en el monitoreo de rutina de los pacientes en DP de países en vías de desarrollo cuando la PTHi no está disponible.

II. ANTECEDENTES

Los trastornos del metabolismo mineral y óseo (TMO) asociados a la enfermedad renal crónica (ERC) son una de las complicaciones más importantes de este grupo de pacientes por su impacto en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida; estas anormalidades inician en etapas tempranas de la ERC y tienen grados de severidad variable¹. Los trastornos del metabolismo mineral y óseo asociados a la ERC incluyen: (a) alteraciones bioquímicas en calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D; (b) alteraciones del recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia ósea; y (c) presencia de calcificaciones vasculares y en tejidos blandos.² En pacientes sometidos a diálisis por largo tiempo la prevalencia de alguna forma de TMO es prácticamente del 100%³. Además de la morbilidad cardiovascular asociada, los TMO se asocian a deformidades óseas, fracturas y síntomas debilitantes aunado a otras comorbilidades originadas por la insuficiencia renal.⁴ El término de TMO sustituye al de osteodistrofia renal, el cual debe utilizarse sólo para definir las alteraciones de la histología ósea que ocurren en pacientes con ERC¹. Las indicaciones para realizar una biopsia ósea son anormalidades bioquímicas de calcio y fósforo sin una etiología clara, fracturas o dolor óseo inexplicables, calcificación vascular severa o sospecha de intoxicación por aluminio, entre otras.⁵ Actualmente, se utiliza la nomenclatura propuesta por la clasificación internacional de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) la cual clasifica las alteraciones óseas de los TMO en cinco grupos: (i) enfermedad ósea por hiperparatiroidismo (alto recambio), (ii) enfermedad ósea mixta (alto recambio con mineralización deficiente), (iii)

Osteomalacia, (iv) enfermedad ósea adinámica o de bajo recambio y (v) otros tipos de enfermedad ósea: asociada a amiloide y asociada a aluminio.¹

En América latina existen pocos laboratorios con capacidad para realizar estudios histomorfométricos de biopsias óseas. Hasta el presente, están limitados a Brasil (Universidades del estado de Sao Paulo y Escola Paulista de Medicina) y Venezuela (Hospital Universitario de Caracas)². Aunque la biopsia de hueso sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de osteodistrofia renal, no es fácilmente accesible para la mayoría de los pacientes. La biopsia ósea, si bien tiene indicaciones precisas, no deja de ser un procedimiento complejo, doloroso y costoso⁶; por tal razón en la práctica clínica habitual se utilizan marcadores de remodelación ósea para estimar el recambio óseo y decidir la estrategia terapéutica⁷.

Debido al espectro de los TMO, ha sido atractivo establecer modelos predictivos que permitan de una manera fácil y rápida detectar este problema, aun desde sus etapas tempranas⁸. Desde mediados de la década de los noventas es bien sabido que existen marcadores de remodelación ósea confiables que pueden ofrecer una información similar la biopsia ósea; estos marcadores incluyen fosfatasa alcalina (ósea y total, o FAt y FAo respectivamente) y la hormona paratiroidea molécula intacta (PTHi) entre otros^{1,3}. Así, se ha demostrado que existe correlación entre elevaciones de FAt y FAo con la enfermedad ósea de alto recambio; también se ha correlacionado la PTHi con la formación de hueso⁹. A continuación, se expondrán consideraciones respecto a la FAt y la PTHi en pacientes con ERC y TMO.

a) Fosfatasa alcalina total.

La FAt es un marcador bioquímico en la ERC, con una relación directamente proporcional a la magnitud del recambio óseo y cuya medición es fácil de realizar, sin embargo, sus cambios en la concentración no son específicos, pues existen 5 isoenzimas principales: la total o hepática, la ósea, la renal, la intestinal y la placentaria; la total (FAt) se asocia a la dilatación de los conductos biliares, así como al incremento en la reabsorción del hueso, la ósea (FAo) exclusivamente al recambio óseo por la actividad de osteoclastos. De la misma manera que la PTHi se relaciona al recambio óseo incrementado, también lo hace la FAt¹⁰. La correlación entre ambas isoenzimas es buena, en particular en la osteomalacia, donde se ha documentado que tiene buena a excelente correlación la fosfatasa alcalina total (FAt) y la fosfatasa alcalina ósea (FAo)¹ con dicho diagnóstico.

En un estudio que involucró 36 individuos con ERC en estadios 3 o 4 de la clasificación de ERC (véase anexo A) y a 96 individuos en estadio 5, se observó que los marcadores de recambio óseo (FAt, PTHi, FAo) tienen mejor valor predictivo en los pacientes en estadio 5 que en los pacientes con grados menores de ERC, particularmente la FAt¹¹. En un estudio de 154 pacientes, se observó que la FAt tiene una relación significativa con la densitometría ósea en pacientes en hemodiálisis, un valor >120 U/L es predictor de un puntaje de T menor a -1.0¹². En una cohorte de 3 años con 73960 pacientes se encontró que niveles incrementados de la FAt se asocian a una mayor mortalidad a 3 años e incrementos tan pequeños como 10 U/L por arriba del límite superior normal presentan mayor riesgo en los primeros 6 meses del diagnóstico. Las causas atribuidas a esta asociación son la calcificación vascular y su

morbimortalidad asociada, así como un estado proinflamatorio¹³. Por otra parte, la corrección de las alteraciones de los TMO tienen correlación con los marcadores; la administración de vitamina D en el tratamiento de la osteodistrofia renal se ha asociado a un decremento en los valores de FAt, aunque el efecto fue inconsistente con la PTHi¹⁴.

b) Hormona paratiroidea

Los niveles extremos de PTH correlacionan bien con algunos subtipos de TMO; concentraciones de PTHi <50 o >800 pg/dl generalmente se asocian a enfermedad ósea adinámica o enfermedad de alto recambio, respectivamente¹⁵; en un estudio de 57 pacientes se observó que niveles de PTH < 150 pg/dl tienen una sensibilidad del 92%, especificidad del 95% y valor predictivo positivo del 97% para enfermedad ósea adinámica⁹. Por otra parte, a diferencia de la FAt, la PTHi se ha asociado a pruebas discriminatorias: en un estudio de 71 pacientes se demostró que el uso combinado de PTHi con osteocalcina tienen un valor predictivo negativo del 99% tanto para enfermedad ósea de alto como de bajo recambio¹⁵. Al igual que la FAt, la asociación entre PTHi y fracturas óseas ha sido bien demostrada y tiene una distribución en U: el riesgo de fracturas vertebrales, costales y de pelvis fue comparable cuando la PTHi se encuentra <150 pg/dl que cuando se encuentra >800 pg/dl. En cambio, el riesgo es menor cuando la PTHi se encuentra alrededor de 300 pg/dl² medido por inmunoensayo.

Sin embargo no todos los estudios han sido concluyentes respecto al significado clínico de los valores de PTHi. En un estudio prospectivo de 97 pacientes en los cuales se llevó a niveles de PTHi sugeridos por las guías KDOQI (150 – 300 pg/dl) no hubo

correlación entre niveles ideales y hueso sano por biopsia⁵. Recientemente se ha notado la limitación de la PTH como marcador bioquímico, debido a su gran variabilidad biológica y se ha tratado de limitar su utilidad solo cuando se encuentra en valores extremos (mencionado con anterioridad), por lo que en las guías KDIGO se recomienda mantener a los pacientes con PTH en rangos de 2 a 9 veces el límite superior del ensayo utilizado^{2,10,11}. El tratamiento agresivo para mantener niveles de PTH suprimidos con abuso de análogos de vitamina D se ha asociado a empeoramiento de hiperfosfatemia, hipercalcemia y calcificaciones vasculares, a diferencia de la FAt, en la que el tratamiento adecuado de la enfermedad ósea de alto recambio se ha observado con mejoría de esta variable⁵. En un estudio se determinó que la variabilidad de la PTHi obliga a tomar varias muestras antes de determinar el punto de referencia para el paciente y que por tanto, la toma de decisiones terapéuticas debe de basarse en el comportamiento de un conjunto de mediciones o tendencias y no en un resultado aislado¹⁴.

Desafortunadamente, la mayoría de los estudios realizados hasta el momento han examinado únicamente las correlaciones entre la FAt y PTHi de manera transversal, algunos relacionados con biopsia ósea¹. No existen estudios que evalúen el comportamiento de la FAt y la PTHi en mediciones seriadas ni que evalúen el cambio entre las mediciones y su correlación, razón por la que decidimos realizar un estudio retrolectivo que analizara dicha situación.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la asociación de las mediciones seriadas de fosfatasa alcalina sérica total cuando se comparan con las mediciones de hormona paratiroidea molécula intacta en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal?

IV. JUSTIFICACIÓN.

Los TMO son universales en la población con ERC y están asociados a enfermedad cardiovascular y, secundariamente, a mortalidad. Hasta el momento, las guías clínicas internacionales de manejo en pacientes con ERC (KDIGO) han propuesto la medición rutinaria de la FAt en conjunto con la PTHi y han recomendado un manejo clínico individualizado basado en el comportamiento bioquímico de las mediciones más que en cifras absolutas de las mediciones. Sin embargo, son escasos los reportes que comparen seguimientos de diferentes mediciones de ambas moléculas y brinden pautas clínicas sobre el comportamiento y el significado de los cambios en la FAt con respecto al de la PTHi. A nivel mundial, existe gran controversia sobre la interpretación y el uso de los ensayos para la medición de PTHi. En México, la mayoría de los centros de atención de pacientes en diálisis peritoneal carecen de ensayos confiables para la medición de la PTHi, limitando la toma de decisiones y el manejo clínico en estos pacientes. Es una necesidad contar con información del comportamiento de la FAt cuando se analiza con respecto a los cambios en la PTHi.

V. HIPÓTESIS

La correlación del incremento en mediciones subsecuentes entre FAt y PTHi será positiva con una correlación moderada a alta (0.4 - 0.8).

VI. OBJETIVOS

A. GENERALES

Determinar la correlación entre los incrementos porcentuales de la FAt y PTHi en mediciones seriadas, practicadas concomitantemente en pacientes con tratamiento de diálisis peritoneal.

B. ESPECÍFICOS

- Determinar la correlación entre todas las mediciones de FAt y PTHi.
- Determinar la magnitud del incremento porcentual entre dos mediciones subsecuentes de FAt asociados a un mayor grado de elevación de la PTHi.
- Determinar la asociación entre los cambios de calcio, fósforo y vitamina D que están asociados a los cambios de la FAt y PTHi.

VII. METODOLOGÍA.

A) DISEÑO.

Estudio observacional, retrolectivo, de cohorte histórica.

B) POBLACIÓN.

Se revisaron todos los registros de los pacientes atendidos en la consulta externa de terapia sustitutiva con el diagnóstico de diálisis peritoneal del 2009 al 2012.

C) LUGAR DE REALIZACIÓN.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

D) PERIODO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Marzo a Junio del 2012.

E) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Se analizaron los datos solamente de pacientes mayores de 18 años de edad con enfermedad renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal durante por lo menos un periodo de 6 meses.
2. Tener por lo menos tres mediciones concomitantes de FAt y PTHi separados por lo menos lapso de 4 semanas y no mayor de 6 meses entre cada medición.
3. Haberse realizado las mediciones durante el seguimiento externo de la consulta en el laboratorio del INNSZ.

F) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Tener infección por virus de hepatitis B (VHB) o virus de hepatitis C (VHC).
2. Tener una elevación por arriba del rango de referencia para la transaminasa aminotransferasa (ALT), glutaminotransferasa (GTP), bilirrubina directa o gamaglutamiltranspeptidasa (TGP).
3. Haber estado en hemodiálisis y carecer evidencia serológica de negatividad para infección de VHB o VHC.

G) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Paratiroidectomía durante el periodo estudiado.

H) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó en el programa EPIDAT versión 4.0 para un coeficiente de correlación de 0.5, con un poder estadístico del 80%, error alfa de 0.05% a dos colas y una pérdida estimada del 10% de pacientes, para lo cual se requirió por lo menos 32 mediciones subsecuentes de PTHi y FAt. Se amplió la muestra a 54 pacientes con mediciones subsecuentes por conveniencia.

I) VARIABLES.

Variables independientes: Fosfatasa Alcalina Sérica total (FAt).

Variables dependientes: Hormona paratiroidea molécula intacta (PTHi).

Variables secundarias a medir: Sexo, edad, tiempo en DP, causa de la ERC, enfermedades asociadas, fecha de las mediciones, uso de quelantes de fósforo cálcicos, quelantes de fósforo no cálcicos y de análogos de vitamina D durante el periodo de las mediciones.

Frecuencia de las mediciones:

Se revisaron todas las mediciones de FAt y PTHi reportadas en el sistema electrónico (SIPAM) de los pacientes durante el periodo 2009 al 2011 además de los datos del expediente clínico.

J) PROCEDIMIENTOS.

Fueron revisados los registros de cada expediente según el instrumento de captura.

K) ASPECTOS ÉTICOS.

La investigación corresponde a una investigación con riesgo mínimo para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos).

L) FINANCIAMIENTO.

Los recursos económicos para la realización de este estudio fueron provistos por el departamento de nefrología y metabolismo mineral.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas fueron analizadas por medio de la prueba Z de Kolmogorov Smirnov para conocer su tipo de distribución. Aquellas con distribución normal se reportaron como medias y desviación estándar, mientras que las variables con distribución anormal y las de tiempo se expresaron en mediana con valores mínimo y máximo. Para comparación de las variables continuas de distribución normal entre 2 grupos usamos T de Student y para 3 o más grupos, utilizamos ANOVA de 1 vía. Para comparar proporciones utilizamos χ^2 . Para comparar las variables continuas con distribución anormal entre 2 grupos utilizamos U de Mann-Whitney y en caso de 3 o más grupos, usamos H de Kruskal-Wallis. Para correlación se utilizó la prueba de Pearson o la de Spearman según la distribución de las variables.

Se consideró que existen diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de P fue ≤ 0.05 .

IX. RESULTADOS.

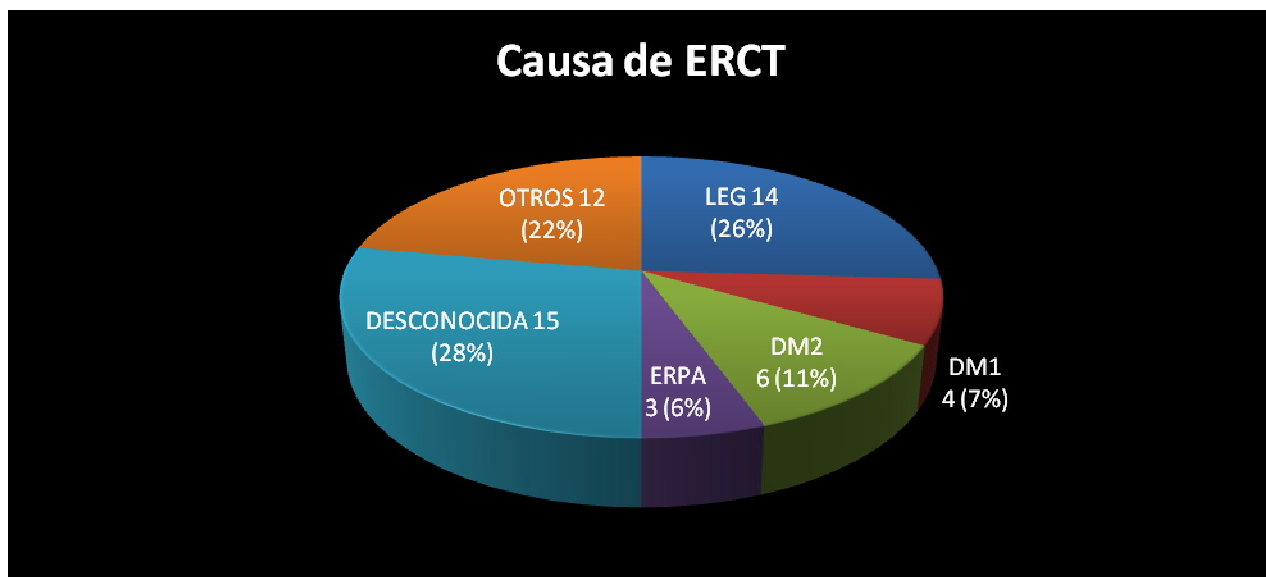
A) CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.

En total se revisaron 175 expedientes de pacientes de pacientes con ERC en DP subsecuentes atendidos en la consulta de terapia sustitutiva del departamento de nefrología y metabolismo mineral del INNSZ. Únicamente 57 pacientes (31%) cumplieron los criterios de inclusión del estudio. De los 118 pacientes excluidos, en 111 (63%) no se encontraron mediciones concomitantes de FAt y PTHi, y en 7 casos (4%) se encontró alteración de las enzimas ALT o AST o infección por VHC o VHB. Se excluyeron 3 pacientes por realización de paratiroidectomía durante el seguimiento.

En la tabla 1 se resumen las características de la población estudiada. En la figura 1 se muestra en un gráfico las causas de la ERCT. En la muestra estudiada, a diferencia de las muestras reportadas en la literatura, la principal causa de ERC fue lupus eritematoso generalizado (LEG), siendo que lo habitual es diabetes mellitus (DM) tipo 2. Todos los pacientes con LEG habían recibido tratamiento previamente con esteroides en dosis altas y únicamente uno había utilizado bifosfonatos. La mediana de edad de la muestra fue de 37 años y la proporción entre hombres y mujeres era casi la misma. La distribución de los valores de calcio y fósforo fueron dispersos con medianas de 9.4 mg/dL y 5 mg/dL respectivamente; durante el periodo estudiado, el método de medición de la PTHi fue modificado en el laboratorio del INNSZ. Durante el periodo de 2008 a 2010 las mediciones fueron realizadas por inmunoensayo con valores de referencia de 6 a 55 pg/L. Durante el segundo periodo, que incluye el final del 2010 hasta 2012, se utilizó el método de quimioluminiscencia, el cual tiene valores de referencia de 12 a 88 pg/L. Igual que los valores de Ca y P, la distribución de los valores fue dispersa, con una curtosis de 2.5. Casi dos terceras partes de la población

utilizaba quelantes de fósforo cálcicos (carbonato de calcio principalmente) y calcitriol. Menos de las dos terceras partes de los pacientes tenían sus valores de calcio, fósforo y PTHi en las metas de tratamiento propuestas por la KDIGO¹.

Figura 1. Causas de la ERCT.



ERPA: Enfermedad renal poliquística del adulto, LEG: Lupus eritematoso generalizado, DM: diabetes mellitus. Otros fueron glomerulopatía primarias, reflujo vesicoureteral, lesión renal aguda no recuperada, toxicidad por AINES, obstructivas por litiasis.

TABLA 1. Características basales (mediana, rango IC)

| | |
|---|-----------------|
| Edad (años) | 37, 27-52.5 |
| Mujeres (%) | 29 (54%) |
| Causa de ERCT | |
| LEG | 14 (26%) |
| DM2 | 6 (11%) |
| DM1 | 4 (11%) |
| ERPA** | 3 (6%) |
| Desconocida | 15 (28%) |
| Otros | 12 (22%) |
| Tiempo en diálisis peritoneal (años) | 2.3 (1-4.75) |
| Metabolismo mineral (Ca, P, PTHi y FAt) | |
| Ca ⁺ en mg/dL | 9.4 (9.0-9.9) |
| P en mg/dL | 5 (3.9-6.0) |
| PTHi (2009,2010) en pg/L | 184 (98-462)++ |
| PTHi (2010,2011) en pg/L | 183 (97-563)+++ |
| FAt en IU/L | 109 (77-149) |
| Uso de quelantes de calcio*** (%) | 35 (65%) |
| Sevelamer (%) | 8 (15%) |
| Aluminio**** | 10 (19%) |
| Calcitriol (%) | 31 (57%) |
| Paricalcitol (%) | 3 (6%) |
| Pacientes con Ca entre 8.5 y 10.2 (%) | 42 (78%) |
| Pacientes con P entre 3.4 y 5.5 (%) | 20 (37%)* |
| Pacientes con PTH menor a 9 veces el límite superior del rango de referencia (%) | 22 (41%) |

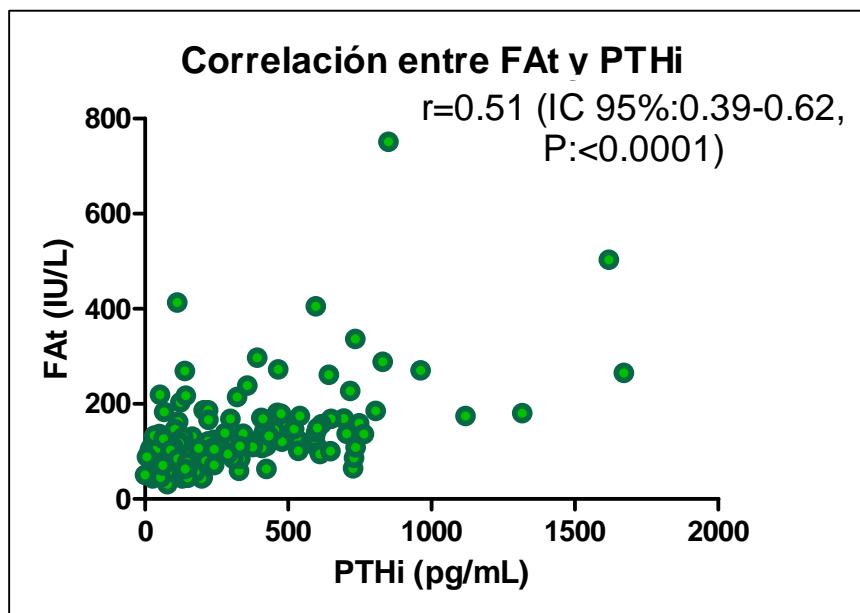
ERPA: Enfermedad renal poliquística del adulto *Uso de quelantes de calcio durante los meses en que fue realizada la toma de mediciones ****El uso de hidróxido de aluminio en todos los casos fue menor a 1 mes. + Se reportan cifras de calcio total corregido para la albúmina. ++Medición de casos con PTHi medida por radioinmunoensayo. +++ Medición de PTHi medida

por quimioluminiscencia *Pacientes que en promedio todas sus mediciones fueron menores a 5.5

B) CORRELACIÓN DE LAS CIFRAS DE PTHi Y FAt.

De los 54 pacientes, se analizaron en total 179 mediciones. Cada paciente tuvo por lo menos 3 mediciones de FAt y PTH concomitantes, según los criterios de inclusión (mediciones por paciente: mediana 4, mínimo 3, máximo 8). Se realizó una correlación entre todas las mediciones de FAt y PTHi por medio del coeficiente de correlación de Spearman, por tener una distribución no paramétrica. El coeficiente de correlación fue de 0.51, con un intervalo de confianza de 0.39 a 0.62 y una $P < 0.0001$. En la figura 2 se muestra la gráfica y la correlación de los datos.

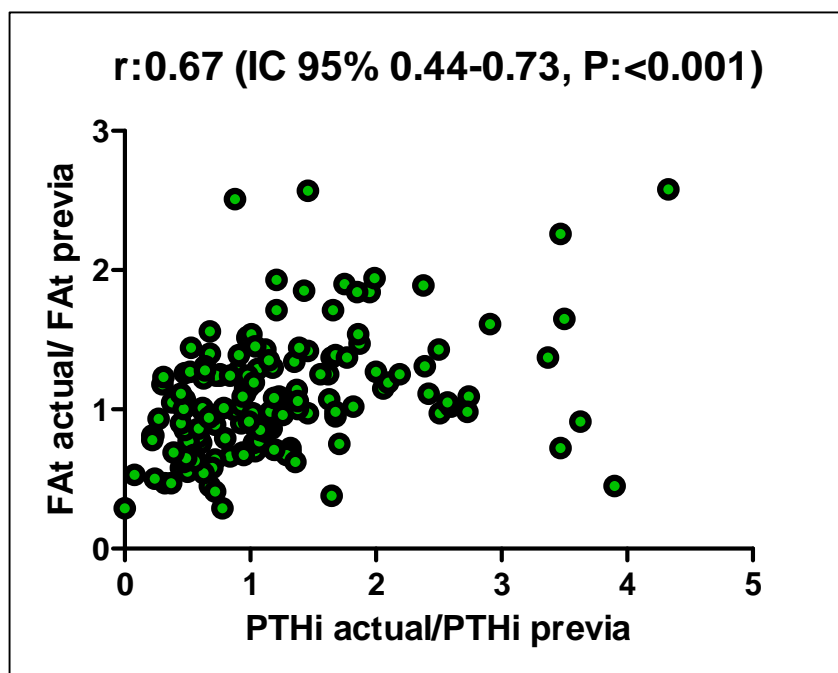
Figura 2. Correlación entre la FAt y la PTHi.



C) CORRELACIÓN DE LA RELACIÓN PROPORCIONAL ENTRE CIFRAS DE FAt y PTHi EN MEDICIONES SUBSECUENTES.

Cómo se explicó en los métodos, se utilizó como índice de contraste para cada medición la relación proporcional de la medición actual con respecto a la previa, tanto para la FAt como para la PTHi (relación proporcional entre mediciones= cifra actual÷ cifra previa). Así, de las 179 mediciones, en 54 no hubo una cifra previa por tratarse de la primera medición encontrada en el expediente mientras el paciente se encontraba en diálisis peritoneal. De las 125 mediciones restantes, se compararon la correlación entre las mediciones seriadas usando la razón entre la FAt reciente y la FAt previa ($r_{FAt/pFAt}$) así como las de PTHi ($r_{PTHi/pPTHi}$) para cada paciente. La correlación de Spearman fue de 0.67, con un intervalo de confianza del 95% de 0.44 a 0.73 y una P menor a 0.001, como se muestra en la figura 3.

Figura 3. Correlación entre las razones de FAt y PTHi previa y recientes.



D) ASOCIACIÓN ENTRE LOS VALORES DE PTHi POR ARRIBA DE 9 VECES EL LÍMITE SUPERIOR DEL RANGO DE REFERENCIA Y FOSFATASA ALCALINA.

De las 179 mediciones realizadas, se encontraron que en 44 de ellas, los valores de PTHi se encontraban por igual o arriba a 9 veces el límite superior del rango de referencia \pm el coeficiente de variación de 12% en cada prueba (6 a 55 pg/mL para el ensayo por inmunoensayo realizado durante 2009 y parte del 2010, 12 a 88 pg/mL para el ensayo por quimioinmunoensayo, efectuado durante 2010 a 2011).

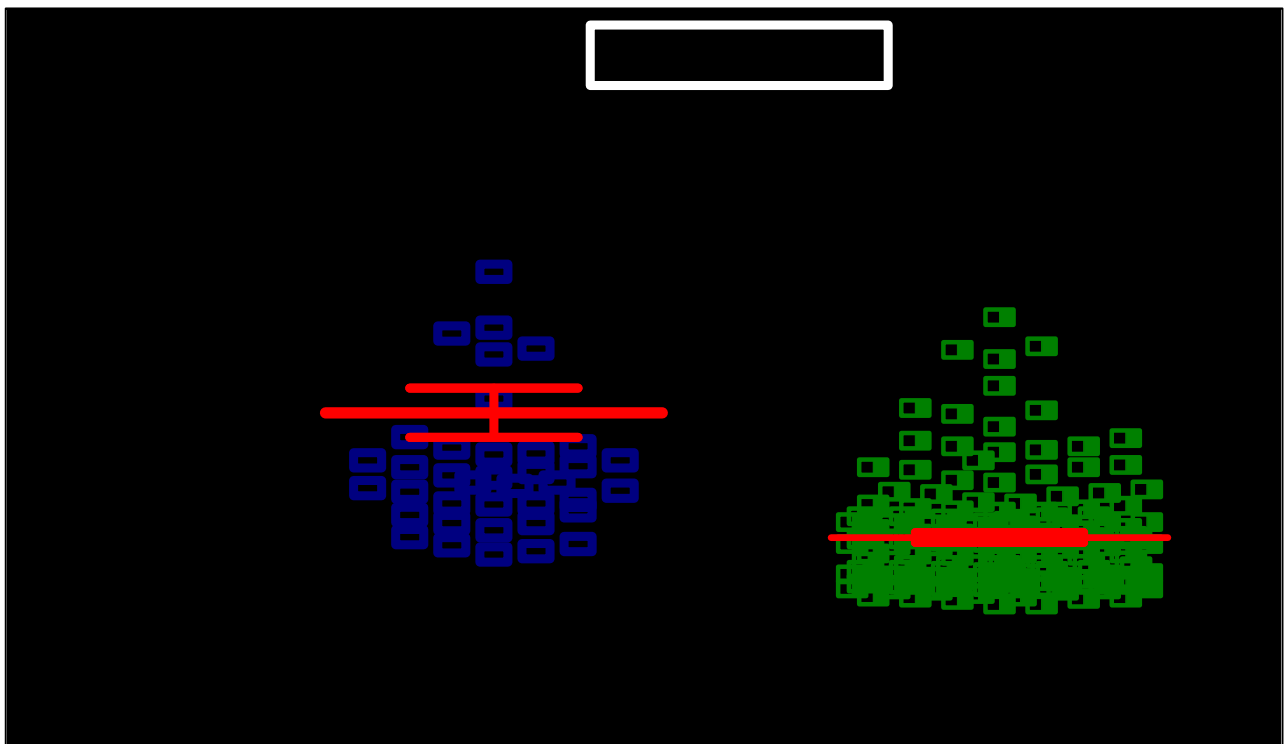
En la figura 4, se muestra el comportamiento de la FAt en el grupo con mediciones de PTHi por arriba de 9 veces el límite superior del rango de referencia con respecto a los pacientes con la PTHi menor a esta cifra. El grupo con PTH por arriba de 9 veces, tuvo una mediana de PTHi de 571 pg/L para el grupo con medición por inmunoensayo y 791 pg/L para el grupo por quimioluminiscencia, los valores mínimos y máximos fueron de 522-1715 y 697-2173 para los ensayos de inmunoensayo y quimioluminiscencia respectivamente. El grupo con PTHi menor a 9 veces el límite superior del rango de referencia, tuvo una mediana de PTHi de 134 pg/L y de 213 pg/L respecto a los grupos cuya medición fue por inmunoensayo o quimioluminiscencia respectivamente. La FAt para el grupo con PTHi 9 veces por arriba del límite superior del rango de referencia fue de 163 IU/L, con un valor mínimo-máximo de 93-751. El grupo con PTH por debajo de este límite, tuvo una mediana de FAt de 100.5, 31-413. La causa más común identificada en el grupo con hiperparatiroidismo secundario grave fue hiperfosfatemia. Así también en 65 de las mediciones se encontró una cifra de PTHi menor a 100 pg/mL. La mediana de FAt fue de 52 IU/L y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo con FAt en rango normales.

Tabla 2. Comparación mediciones con PTHi elevada 9x y el resto.

| | Mediciones con PTHi>9 veces el límite superior del rango de referencia (n=44) | Grupo con PTHi>9 veces el límite superior del rango de referencia (n=81) | P |
|--|---|--|------------|
| PTHi en pg/mL (mediana, min-max) inmunoensayo quimioluminiscencia | 571 (522-1715) 791 (697-2173) | 134 (52-478) 213 (12-654) | P:<0.0001* |
| FAt IU/L (mediana, min-max) | 163 (93-751) | 100.5 (31-413) | P:0.0001* |
| Causa de HPTi elevada | | - | |
| P>5.5 | 38 (86%) | | |
| P>5.5 y Cat<8.5 | 4 (9%) | | |
| Ca y P normales, pbe deficiencia de vit. D | 6 (14%) | | |
| Fracturas | 3 (11%) | - | |

*Prueba de U-Man Whitney

Figura 4. FAt respecto a las mediciones con $PTH_i > 9$ veces $\pm CV$ el límite del valor de referencia y aquellas mediciones menor a este límite PTH_i .



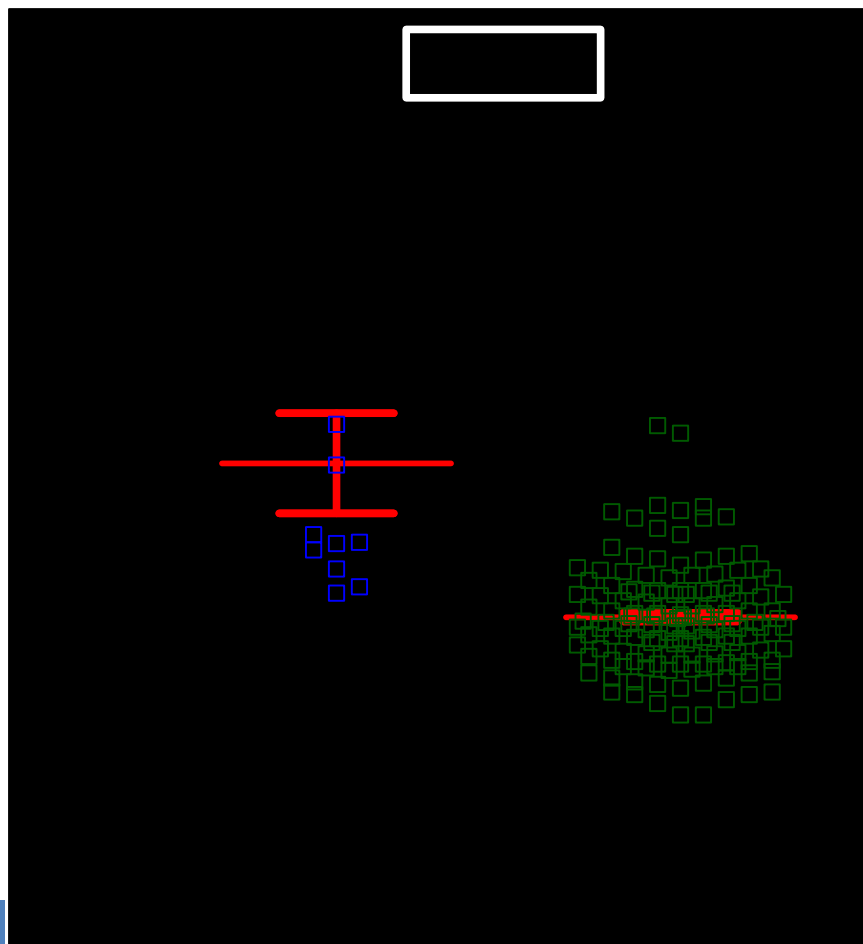
E) ASOCIACIÓN ENTRE EL GRUPO CON HIPERPARATIROIDISMO DURANTE EL SEGUIMIENTO Y FOSFATASA ALCALINA.

A partir del análisis individual respecto de la PTHi, se identificó en la población dos comportamientos entre dos tomas consecutivas: (Grupo A) un grupo de pacientes (n=13) cuyos valores de PTHi cambiaron entre dos mediciones de un valor basal hasta rebasar 9 veces el límite superior de referencia \pm el coeficiente de variación de la prueba, de 12% (Valores de referencia: 6 a 55 pg/mL para el ensayo por inmunoensayo, realizado durante 2009 y parte del 2010, 12 a 88 pg/mL para el ensayo por quimioinmunoensayo, efectuado durante 2010 a 2011) sin regresar a lo normal a tomas posteriores; (Grupo B) un segundo grupo de pacientes (n=41) cuyas mediciones de PTHi disminuyeron, eran similares o aumentaron discretamente con respecto a la toma previa sin rebasar el valor de 9 veces el límite superior del valor de referencia. En la tabla dos se resumen estos comportamientos. El grupo A tuvo diferencias estadísticamente significativas de FAt respecto al grupo B (la mediana de FAt del grupo A fue de 219.9 IU/L, 94-503; grupo B: 107.6 IU/L, 22-473, $P < 0.0001$). Se compararon los cambios entre mediciones seriadas usando la razón entre la FAt reciente y la FAt previa ($rFAt/pFAt$) así como las de PTHi ($rPTHi/pPTHi$) para cada paciente. La $rFAt/pFAt$ fue diferente entre ambos grupos, pues hubo de un 30 a un 304% de incremento en las cifras basales de FAt en los pacientes del grupo A, mientras que ninguno de los pacientes del grupo B mostró un incremento mayor al 60% en las cifras de FAt (mediana de $rFAt/pFAt$ del grupo A: 1.87, 1.30-4.04, del grupo B: 1.01 (0.38-1.60), $P = 0.0004$) como se observa en la figura 5.

Tabla 3. Comportamiento de mediciones de PTHi en dos ocasiones sucesivas.

| | Grupo A (PTHi con elevación entre 2 tomas $>9 \pm C.V.$ veces el límite superior de referencia) | Grupo B (Comportamiento de PTH diferente al grupo B) | P. |
|--|---|--|-----------|
| Número de mediciones detectadas por paciente | 13 | 112 | |
| FAt | 219.9 IU/L (94-503) | 107.6 IU/L (22-473) | P:<0.0001 |
| rFAt/pFAt | 1.87 (1.30-4.04) | 1.01 (0.38-1.60) | P:0.0004 |

Figura 5. Comparación de los cambios entre mediciones seriadas usando la razón entre la FAt reciente y la FAt previa (rFAt/pFAt) así como las de PTHi (rPTHi/pPTHi) para cada paciente.



F) ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE CALCITRIOL Y LOS CAMBIOS DE FAt Y PTHi.

Al comparar a los pacientes con uso de vitamina D activa (calcitriol, n=31, 57%, o paracalcitriol, n=3, 6%) se encontraron medianas similares en cuanto a los valores de PTHi entre el grupo con uso de vitamina D y los que no los utilizaban (254 pg/L y 221 pg/L para inmunoensayo, 336 pg/L y 357 pg/L para quimioluminiscencia, respectivamente). En todos los grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas. El comportamiento para la FAt fue similar (144 y 164 IU/L respectivamente para FAt) sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos.

X. DISCUSIÓN.

Existen varios biomarcadores potenciales de los TMO en pacientes con ERC, entre los cuales se encuentran la PTHi y la FAt, los cuales son difíciles de interpretar en el contexto de mediciones aisladas. En este estudio, se describe la variación en las mediciones de la PTHi en una cohorte de pacientes en DP y su relación con los cambios observados en mediciones concomitantes de FAt. Algunas de las razones por las cuales estudió la actividad de esta enzima están: (i) la FAt se encuentra incrementada en enfermedad ósea de alto recambio (como por ejemplo osteítis fibrosa quística), (ii) el aumento en la actividad de la FAt está asociada con un incremento en la mortalidad de origen cardiovascular y global ⁹, (iii) su disposición casi universal en la mayoría de los laboratorios clínicos en México y (iv) sus características físicoquímicas que conceden consistencia y reproducibilidad en la mayoría de las mediciones, con un coeficiente de variación reportado de 2%¹³. Sin embargo, el uso de FAt siempre ha sido considerado limitado por su inespecificidad respecto a la enfermedad ósea, pues alrededor de 50% de la FAt es exclusivamente de origen óseo (Fosfatasa alcalina ósea)¹⁰.

Con los resultados presentados, demostramos que a pesar de estas limitaciones, la FAt puede ser útil en ciertos contextos clínicos habituales: pacientes en diálisis peritoneal, con cifras basales de PTHi en los rangos habituales y sin enfermedad hepática clínica evidente o infección por VHB o VHC. De todas las mediciones revisadas a partir del expediente, únicamente un porcentaje menor al 5% tuvieron alteraciones en marcadores hepáticos que complicaron la interpretación de la FAt. Es imposible dar una cifra aislada de FAt que refleje cifras de PTHi elevadas, pues aunque

las medianas de FAt para el grupo que presentó hiperparatiroidismo grave durante el seguimiento fueron diferentes significativamente respecto al que en su evolución tuvo cifras de PTHi esperadas o bajas (163 versus 100 IU/L), la dispersión de los valores es amplia entre ambas poblaciones. Por tal motivo, se hizo énfasis en explorar el comportamiento entre mediciones sucesivas tanto de FAt y PTHi. Si bien existen varias medidas de contraste, decidimos que la razón entre la medición previa y la actual respecto a las variables, brindaba una idea clara al lector respecto al comportamiento entre ambas. Una elevación del 60% o más en las cifras basales de FAt sugirió una elevación de la PTH que en la mayoría de las ocasiones rebasó las nueve veces el límite superior del rango de referencia. Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario o terciario grave, generalmente cursaron con elevaciones por arriba de 150 IU/L, partiendo de cifras basales menores a 100 IU/L. A pesar de que la literatura reciente en ERC y metabolismo óseo mineral ha tratado de individualizar sus recomendaciones y sugerir cambios en los tratamientos basados en la tendencia y no en cifras absolutas, son pocos los ejemplos de trabajos que brinden información del comportamiento entre las variables. Creemos que el estudio aporta en este sentido información al clínico del comportamiento y significado de las elevaciones de FAt con respecto al de la PTHi. En México, no existe una base de datos nacional de los pacientes con ERC en terapia sustitutiva, pero es conocido en el medio que en gran cantidad de centros de atención de pacientes en diálisis no se dispone todo el tiempo de la medición de la PTHi, por lo que la medición de FAt en estos casos puede ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes.

Son múltiples las limitaciones de este estudio, entre las que se encuentran el limitado número de pacientes, el sesgo de referencia y de muestreo de la población

seleccionada, la naturaleza retrolectiva en la recolección de los datos, el cambio de método en la medición de la PTHi y por subsecuente la dificultad para el análisis en la revisión de los resultados. Sin embargo, una de las limitaciones en la generalización de los resultados consiste en las imperfecciones de la PTHi. La PTHi tiene una gran variación biológica, presenta cambios en las concentraciones de la hormona debido al método de medición, depende de la técnica utilizada por el laboratorio, puede variar según hora del día en que fue recolectada la muestra, su medición es poco específica pues los ensayos de inmunoensayo o quimioluminiscencia miden la hormona activa e inactiva, siendo que el 50% de la hormona medida se encuentra en una forma biológicamente inactiva, además, la PTHi tiene correlación entre el índice de masa corporal y, sobre todo, las concentraciones de PTHi tienen una pobre correlación histológica ósea¹⁰. Recientemente, las guías KDIGO cambiaron los valores permisibles de PTHi y trataron de enfatizar la importancia del método de medición. El medir FAt como un subrogado de la PTHi, siendo este un subrogado imperfecto del metabolismo óseo, puede generar confusión en el significado real de la FAt. Así también, existe evidencia de que la FAt pudiera ser un mejor subrogado que la misma PTHi para predecir cambios histológicos óseos. Recientemente, Sardiwal y colaboradores propusieron que el uso de fosfatasa alcalina ósea (FAo) sería un mejor surrogado de enfermedad metabólica ósea, sobre todo por su coeficiente de variación significativamente más bajo que el de la PTHi por quimioluminiscencia (2% versus 12%), los resultados fueron similares al utilizar FAt. Existe la probabilidad que en este estudio la FAt fuera mucho mejor marcador del alto recambio óseo, razón por la que los estudios que se realicen a futuro para probar otros marcadores óseos deberán contar con evidencia histológica ósea para poder emitir conclusiones ciertas.

Otra de las limitaciones importantes del uso de la FAt en población en diálisis peritoneal, consiste en su fracaso para pronosticar aquellos pacientes que desarrollan enfermedad ósea de bajo recambio. Casi una cuarta parte de esta muestra de pacientes tuvo una PTHi con mediciones por debajo de 150 a 100 pg/mL, que en muchos textos, utilizando el método de inmunoensayo, se define como enfermedad ósea de bajo recambio. Desafortunadamente, el seguimiento exclusivo con FAt sería inútil en la detección de estos casos, por lo que la PTHi todavía continúa siendo fundamental en el seguimiento a largo plazo de esta población.

XI. CONCLUSIONES

En este estudio, encontramos que un incremento del 60% o más de la FAt en mediciones seriadas es un marcador de un incremento clínicamente significativo en la PTHi en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de diálisis peritoneal.

El coeficiente de correlación de Spearman entre los cocientes $rFAt/pFAt$ y $rPTHi/pPTHi$ fue mejor que la correlación únicamente entre la FAt y la PTHi, pues en el primero fue de 0.67 (P: 0.001) mientras en el segundo fue de 0.51 (P: 0.001), lo cual sugiere que la comparación entre mediciones, más que el valor absoluto de las cifras, es más útil para predecir el comportamiento de la PTHi a partir de la FAt.

El grupo que durante el seguimiento presentó elevaciones de la PTHi superiores a nueve veces el límite superior del rango de referencia tuvo diferencias estadísticamente significativas de FAt con respecto al grupo cuyas PTHi no mostraron dicho incremento, la mediana de FAt en el primer grupo fue de 219.9 IU/L, 94-503 mientras en el otro grupo fue de 107.6 IU/L, 22-473, $P < 0.0001$. La $rFAt/pFAt$ también fue diferente entre ambos grupos (mediana de $rFAt/pFAt$ del grupo A: 1.87, 1.30-4.04, del grupo B: 1.01 (0.38-1.60), $P = 0.0004$).

Los aumentos de la FAt en mediciones subsecuentes pueden ser un subrogado alternativo del estado óseo mineral en enfermedad ósea de recambio alto y útil en el monitoreo de rutina de los pacientes en DP de países en vías de desarrollo cuando la PTHi no está disponible.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International* (2009) 76 (Suppl 113), S1–S130
2. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Guías latinoamericanas de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica. 1er edición. Fundación Mexicana del Riñón. 2012; 1: 57-61.
3. Wang M, Hercz G, et al. Relationship Between Intact I-84 Parathyroid Hormone and Bone Histomorphometric Parameters in Dialysis Patients Without Aluminum Toxicity. *American Journal of Kidney Diseases* (1995) 26; 5: 836-844.
4. Barreto FC, Barreto DV, et. al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney International* (2008); 73: 771–777
5. Ureña P, Hruby M, Plasma Total Versus Bone Alkaline Phosphatase as Markers of Bone Turnover in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:506-512
6. Gerakis A, Hutchison AJ. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11: 2430-2438
7. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, et al. Assessment fo renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral densitiy an parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron*. 1197; 75 (4):412-419.

8. Gerakis A, Hutchison AJ, Apostoloy T, et al. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone Disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11 (12):2430-2438.
9. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, et al. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney Disease stages 3-5. *Clin Nephrol*. 2008; 70 (4):296-305.
10. Brandenburg V, Floege J. Adynamic bone disease – bone and beyond. *NDT Plus* (2008) 3: 135 – 147
11. Gerakis A, Hutchison AJ. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11: 2430-2438
12. Lehmann G, Ott U. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 – 5. *Clinical Nephrology*, Vol. 70 – No. 4/2008 (296-305)
13. Regidor D, Kovesdy C. Serum Alkaline Phosphatase Predicts Mortality among Maintenance Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 19: 2193–2203, 2008
14. Sardiwal S, Gardham C. Bone-specific alkaline phosphatase concentrations are less variable than those of parathyroid hormone in stable hemodialysis patients. *Kidney International* advance online publication, 28 March 2012; doi:10.1038/ki.2012.77
15. Gardham C, Stevens P. Variability of Parathyroid Hormone and Other Markers of Bone Mineral Metabolism in Patients Receiving Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1261–1267, 2010

16. Park JC, Kovesdy C. Association of serum alkaline phosphatase and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialysis International* 2010; 14:182–192.
17. Alvarez L, Ricos C, Peris P et al. Components of biological variation of biochemical markers of bone turnover in Paget's bone disease. *Bone* 2000; 26:571-576.

ANEXO A.

CLASIFICACIÓN ACTUALIZADA DE LA ERC.

| Estadio* | TFG (mL/min/1.73m ²) | Descripción |
|----------|-------------------------------------|---|
| 1 | ≥90 | TFG normal o aumentada, con evidencia de daño renal** presente por lo menos durante 3 meses. |
| 2 | 60-89 | Leve disminución de la TFG, con otra evidencia de daño renal presente por lo menos durante 3 meses. |
| 3a | 45-59 | Moderada disminución de la TFG, con o sin evidencia de daño renal. |
| 3b | 30-44 | |
| 4 | 15-29 | Severa disminución de la TFG, con o sin evidencia de daño renal. |
| 5 | <15 | Enfermedad renal crónica establecida con requerimientos de terapia sustitutiva. |

* Se usa el sufijo (p) para denotar la presencia de proteinuria significativa cuando se clasifica la ERC.** Daño renal se refiere a la presencia de anomalías estructurales y/o presencia de hematuria, proteinuria o microalbuminuria.