



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER I.A.P

“CORRELACIÓN DE VALORES DE  
PARATHORMONA, VITAMINA D Y CALCIO EN  
POBLACIÓN APARENTEMENTE SANA DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO”

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
PATOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A:

**DR. ARTURO GONZÁLEZ MORENO**

ASESORES:

**DR. LUIS CARLOS MORENO LÓPEZ**

**DRA. MARCELA ELIZABETH NUÑEZ MARTINEZ**



MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015



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.

“CORRELACIÓN DE VALORES DE PARATHORMONA, VITAMINA D Y CALCIO  
EN POBLACIÓN APARENTEMENTE SANA DE LA CIUDAD DE MÉXICO”

Autorizaciones

---

Dr. Luis Carlos Moreno López  
Profesor Titular del Curso de Patología Clínica y Asesor de Tesis  
Jefe de la División de Laboratorio  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

---

Dra. Marcela Elizabeth Núñez Martínez  
Asesor de Tesis  
Jefe de Laboratorio de Patología Clínica  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

---

Dr. José Halabe Cherem  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

## Agradecimientos:

A mis profesores de la especialidad, Dr. Pedro Álvarez, Dr. Antonio Salas, Dra. Roció Munive, Dr. Luis Carlos Moreno, QFB. Javier Bautista por su tiempo, sus enseñanzas y sus consejos, en especial a la Dra. Marcela Núñez y la QFB María Eugenia Suarez por su asesoría, apoyo y paciencia que fue fundamental para la realización de este proyecto.

Al personal del banco de sangre y laboratorio, me llevo grandes recuerdos y muchísimas amistades, gracias por su compañía.

A mis compañeros de especialidad durante estos 3 años de residencia, me llevo amistades y enseñanzas.

A Araceli Mendoza por su motivación y paciencia pero en especial por atreverse a darme el "sí", ahora viene lo mejor.

A mi familia, por enseñarme que "aquí nadie se raja". Su apoyo incondicional en todo momento a pesar de la distancia, no solo ha sido indispensable para terminar esta etapa de mi vida, también es un ejemplo y un aliciente para todo lo que está por venir.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER I.A.P

“CORRELACIÓN DE VALORES DE  
PARATHORMONA, VITAMINA D Y CALCIO EN  
POBLACIÓN APARENTEMENTE SANA DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO”

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
PATOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A:

**DR. ARTURO GONZÁLEZ MORENO**

ASESORES:

**DR. LUIS CARLOS MORENO LÓPEZ**

**DRA. MARCELA ELIZABETH NÚÑEZ MARTINEZ**



MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015

## Índice

I.	Resumen	1
II.	Introducción	3
III.	Antecedentes	5
IV.	Marco Teórico	7
V.	Justificación	21
VI.	Hipótesis	22
VII.	Objetivos	23
VIII.	Materiales y métodos	24
IX.	Resultados	28
X.	Discusión	31
XI.	Conclusión	34
XII.	Anexos	35
XIII.	Referencias bibliográficas	41

# “CORRELACIÓN DE VALORES DE PARATHORMONA, VITAMINA D Y CALCIO EN POBLACIÓN APARENTEMENTE SANA DE LA CIUDAD DE MEXICO”

## I. RESUMEN

**Introducción:** Los valores séricos de parathormona (PTH) están estrechamente relacionados con la vitamina D y el calcio, sin embargo en la ciudad de México existe un alta prevalencia de deficiencia de vitamina D.

**Objetivos:** Establecer la relación entre PTH, vitamina D y Calcio en población sana de la Ciudad de México, además de establecer nuevos valores de referencia para PTH (intact PTH de Abbott) y conocer la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población estudiada.

**Material y métodos:** Se estudiaron 404 donadores de hemocomponentes en el banco de sangre del Centro Médico ABC, a los cuales se les realizó mediciones de 25-hidroxivitamina D, en caso de alcanzar valores séricos mayores de 20ng/ml, se les realizó mediciones de PTH, Ca y Creatinina utilizando la plataforma Architect de Abbott. Los resultados fueron estudiados utilizando el programa Office Excel y Minitab Express.

**Resultados:** Los 404 donadores estudiados se dividieron en 3 grupos no exclusivos de acuerdo a sus valores de vitamina D. En el grupo I, 25-OH-D > 20ng/dl, se obtuvo una deficiencia de vitamina D de 12,6% en hombres y 20,2% en mujeres, con una relación inversa significativa entre PTH y 25-OH-D (Pearson = -0,18 p=0,015) y también entre 25-OH-D y Ca (Pearson = 0,19 p=0,001). En el grupo 2, la deficiencia de 25-OH-D fue de 37,5% en hombres y 48,6% en mujeres, se encontró una relación inversa entre PTH y 25-OH-D en hombres (Pearson= -0,2 p = 0,02). En el grupo 3, la prevalencia de déficit de 25-OH-D > 30ng/ml fue de 61.9% en hombres y 72,67% en mujeres, no se encontraron relaciones entre 25.OH-D, PTH y Calcio con significancia estadística.

En cuanto a los valores de referencia encontrados fueron de 26 a 91,1pg/ml para el grupo I, de 29,9 a 93,3pg/ml en el grupo 2 y de 26,5 a 90,1pg/ml en el grupo III para hombres, mientras que para mujeres fueron de 26,8 a 94,31pg/ml en el grupo I, 31,9 a 97,7pg/ml en el grupo II y de 31,1 a 98,7pg/ml en el grupo III.

**Conclusiones:** Se sugiere modificar los valores de referencia actuales de Intact PTH de Abbott de 26.8 a 94.3pg/dl en población de la ciudad de México y analizar los valores de la vitamina D, para no emitir resultado falsos negativos.



## II. INTRODUCCIÓN

La Parathormona (PTH) es una hormona secretada en las glándulas paratiroides y su principal función es la regulación inmediata del calcio en el espacio extracelular<sup>1</sup> y probablemente de otros procesos fisiológicos<sup>2</sup>.

La regulación del calcio por la PTH se concentra principalmente en tres órganos blanco: hueso, mucosa intestinal y riñones. Y es mediante sus efectos en estos órganos blanco que actúa para aumentar el flujo de calcio hacia el líquido extracelular y así evitar la hipocalcemia<sup>3</sup>. Los mecanismos por los cuales logra esta acción son: 1) la estimulación de la reabsorción glomerular de calcio, sobretodo en túbulo contorneado distal aumentando la diuresis y la excreción de fosfato 2) estimular la resorción ósea aumentando la producción de osteoclastos y osteoblastos para promover la remodelación ósea y así la liberación de calcio y fosforo 3) la estimulación de la producción renal de  $1,25(\text{OH})_2$  vitamina D para aumentar la absorción intestinal de calcio favoreciendo el transporte de calcio a través del epitelio intestinal<sup>4</sup>.

El estudio de PTH en suero, es un estudio que se utiliza principalmente para el diagnóstico de alteraciones de las glándulas paratiroides, como hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo, sin embargo, también es utilizado ampliamente para valorar la extirpación adecuada de tejido secretor anómalo en paratiroidectomías y para valorar la función renal detectando la supresión de PTH por  $1,25(\text{OH})_2$  vitamina D<sup>4</sup>. El estudio es realizado por técnicas de inmunoquimioluminiscencia de dos sitios con el fin de detectar solo los fragmentos completos (Cadena 1-84) que son biológicamente activos y no crear valores falsamente elevados por fragmentos no activos que se pueden acumular en pacientes con insuficiencia renal crónica. Esta es una característica particularmente útil en el estudio de la hipercalcemia, ya que ayuda al clínico a distinguir si el origen es paratiroideo o extrapariroideo<sup>5</sup>.

Actualmente los valores de referencia están definidos de una manera tradicional, delimitando el 95% de los valores más frecuentes de una población determinada,

sin embargo, este límite superior podría no estar bien definido para la población supuestamente sana, puesto que existen una gran variedad de factores que pueden alterar sus niveles séricos, como lo son la edad, el género, el índice de masa corporal, el origen étnico, la función renal, el calcio y la vitamina D, principalmente<sup>2, 6-9</sup>.

Debido a las variaciones tan rápidas y sensibles que tienen los niveles de PTH y su relación con la vitamina D, el calcio y la insuficiencia renal, que han sido ampliamente estudiadas, se debería tomar en cuenta el déficit de vitamina D para establecer su valor de referencia específicos para cada población, ya que se trata de un trastorno frecuente en la población general<sup>2, 6-9</sup>.

Correia y col. en 2014<sup>10</sup>, menciona que la prevalencia del déficit de vitamina D varía según la población estimada entre un 30 a 60% de acuerdo con sus exposición al sol y tipo de piel. En México, los últimos datos disponibles son de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006<sup>11</sup>, donde afirman que en el país un 20.3% de la población adulta no cumple con los niveles mínimos de vitamina D, y específicamente en la Ciudad de México, la prevalencia de este déficit es de 38.9%.

Adecuar los niveles de referencia superiores para PTH para la población sana de la ciudad de México es sumamente importante ya existen numerosos estudios que han asociado la elevación en los niveles de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo, primario o secundario con un riesgo aumentado de fracturas por disminución de la densidad ósea y riesgo de enfermedades cardiovasculares. Incluso en pacientes sanos, niveles de PTH en el tercio superior de normalidad se han asociado no solo con morbilidad y mortalidad relacionada a enfermedad cardiovascular sino también con mortalidad en general<sup>2</sup>.

Durante el presente estudio, nuestro objetivo conduciría a establecer el límite superior de referencia para PTH en población aparentemente sana de la ciudad de México, excluyendo a aquellos pacientes que resultaran con valores por debajo del límite inferior de referencia establecido para Vitamina D y niveles anormales de

calcio.

### **III. ANTECEDENTES**

En 1979 Maye y col.<sup>12</sup>, realizan mediciones con radioinmunoensayos dirigidos contra los fragmentos N y C terminal de la PTH en muestras de pacientes con hipocalcemia, donde encontraron una disminución de la PTH intacta y un aumento de los fragmentos N-terminal en las muestras hipocalcemicas, concluyendo que existe una relación directa de la PTH intacta y el calcio sérico.

En 1983 Lips y col.<sup>13</sup>, sugiere que la PTH tiene un comportamiento estacional en una serie de 124 pacientes mayores de 70 años, en la ciudad de Amsterdam, Países Bajos, con fractura de fémur, en los cuales encuentra una elevación de la PTH en los meses de invierno comparada contra los meses de verano.

En 2001, Souberville y col.<sup>6</sup>, describe una disminución importante de los niveles de vitamina D en adultos de entre 60 y 79 años en una población francesa lo que lo lleva a obtener un valor de referencia para PTH en esta población pero solo tomando en cuenta a pacientes con niveles suficientes de vitamina D, encontrando un límite superior de normalidad 25% debajo de los establecidos por el fabricante, además sugiriendo que para el establecimiento de valores de referencia para PTH se tome en cuenta el estado de vitamina D.

Sin embargo, Aloia y col.<sup>14</sup> en 2006 publico un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, EU, donde en una población 506 personas sanas, estudia los valores de referencia PTH y los factores predisponentes para su elevación, concluyendo que sus valores de referencia son similares a los del fabricante y que no existe necesidad de restablecer valores de referencia en relación a las concentraciones de vitamina D.

En Latinoamérica, Carvalho y col.<sup>15</sup> estudia la prevalencia del déficit de vitamina D y su relación con la PTH en el 2008 en una pacientes de una clínica de endocrinología en Belo Horizonte, Brasil, encontrando una prevalencia de 42%

en el déficit de vitamina D con un punto de corte de 32ng/ml, también encontraron una correlación inversa, estadísticamente significativa entre los valores de vitamina D y los de PTH.

En 2008 se llevo acabo el 3er taller internacional de manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático, en el cual se reconoció el hiperparatiroidismo primario normocalcémico como una patología y se hizo la recomendación de establecer valores de referencia para PTH en base a los niveles de vitamina D además otros factores como la edad, el genero y el índice de masa corporal<sup>16</sup>. La misma recomendación se llevo acabo en el 4to taller internacional para el manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático<sup>17</sup>.

En población mexicana no se han publicado trabajos donde se estudien los valores de referencia de PTH, ni con cifras actualizadas sobre la incidencia de enfermedad paratiroidea, solo con reportes locales en centros de alta especialidad como el Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS<sup>18</sup>. En cuanto a la incidencia de déficit de vitamina D, en el 2006 se realizo la Encuesta Nacional de Salud donde se estudiaron un total de 964 personas y se estimo que un 31.1% de adultos mayores de 20 años no alcanzaron niveles de 25-OH-D3 séricos adecuados, representados por un nivel mínimo de 75nmol/L. En la misma encuesta se reporta también que en la Ciudad de México existe una prevalencia de 38.9% de déficit de vitamina D, que resulta superior a las encontradas en la zona norte (21.4%) y la zona centro (25.4%)<sup>11</sup>.

## IV. MARCO TEÓRICO

### PARATHORMONA

La hormona paratiroidea o parathormona (PTH), es una de las 2 hormonas principales en la homeostasis del Calcio (Ca), la otra es el calcitriol. La regulación inmediata del Calcio se realiza a través de la PTH, mediante la reabsorción tubular del calcio y su resorción ósea<sup>1</sup>

La Parathormona PTH es una hormona poli peptídica, secretada por las glándulas paratiroideas, las cuales son 4 glándulas que se encuentran adyacentes a la glándula tiroides y en la cara frontal del cuello, cada una con un peso promedio de 40mg. Las 2 glándulas superiores son derivadas del 3er arco braquial y las 2 inferiores del 4to arco braquial, aunque su localización exacta es muy variable<sup>3</sup>.

La PTH esta formada por cadena sencilla de 84 aminoácidos de longitud cuya primera porción, 1-34 PTH, se encuentra altamente conservada. Es codificada en el cromosoma 11p y se origina a través de un precursor, la pre-pro-PTH. La pre-pro-PTH es una cadena de 115 aminoácidos, la cual es sintetizada dentro de las células paratiroideas a Pro-PTH, que es una cadena de 90 aminoácidos y finalmente a PTH, (84 aminoácidos)<sup>19</sup>.

La PTH esta conformada por dos porciones, 1 porción Amino terminal (N-terminal), formada por los primeros 34 aminoácidos de la cadena, que representa la porción que tiene actividad en los receptores de PTH en hueso y túbulos renales y una 2da porción carboxi-terminal, formada por los últimos 50 aminoácidos, sin embargo, no tiene actividad en los receptores y representa el 80% de la PTH circulante<sup>20</sup>.

La secreción de la hormona paratiroidea esta regulada, a su vez, por la concentración de Ca extracelular y guarda una relación inversamente proporcional con los niveles Ca ionizado, la cual mantiene a través de los receptores sensibles al calcio (RSCa), que se encuentran en gran cantidad en la glándula tiroides pero no son exclusivos, también se encuentran en cerebro, piel y hueso<sup>3, 21</sup>.

El efecto inicial del calcio extracelular es inhibir la secreción de PTH preformada en los gránulos de almacenamiento al bloquear su función y liberación de su contenido<sup>3</sup>.

Existen además otros factores que pueden asociarse a la secreción de PTH además del Ca y la creatinina. El Magnesio (Mg) también tiene un efecto regulador, en pacientes con elevaciones severas del Mg se inhibe la secreción de la PTH y se estimula en caso de hipomagnesemia leve<sup>3</sup>.

La vitamina D, tiene una relación también, inversamente proporcional con los niveles de PTH<sup>22</sup>.

Las células paratiroides cuentan con varios mecanismos de respuesta para la regulación del calcio; el primero, es la secreción de hormona preformada en respuesta a la hipocalcemia, este mecanismo es sumamente rápido y actúa en cuestión de minutos. Si el estímulo hipocalcémico continua por algunas horas llega a formar RNAm de células hiperparatiroides y se puede encontrar incremento de volumen si este estímulo continúa por varios días<sup>23</sup>.

La PTH realiza diferentes funciones, en el intestino, estimula la síntesis de calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D) para aumentar indirectamente la absorción de iones bivalentes, en el hueso, contribuye a la etapa final de remodelación ósea al estimular la actividad osteoclástica e inducir el reclutamiento de osteoblastos y en el riñón, aumenta la producción de 1 alfa hidroxilasa y en consecuencia la síntesis de calcitriol así como la reabsorción de Calcio en túbulo proximal, también influye indirectamente aumentando la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D, lo cual mejora la absorción del calcio<sup>3, 24</sup>.

Un importante inhibidor de la PTH es la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o los análogos de su metabolito activo. La vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D), es una hormona esteroidea, más que una vitamina y es sintetizada en la piel y absorbida en el intestino<sup>25</sup>.

Su principal función es la homeostasis del Calcio la cual ejerce a través del

Receptor de Vitamina D (RVD) el cual se encuentra en una gran variedad de células; en el enterocito regula las proteínas transportadoras de Calcio, en los osteoblastos induce la resorción de hueso a través de la producción de osteocalcina, osteopontina y colágeno, además de favorecer la unión de los osteoclastos maduros al ligando RANK; El RVD también se encuentra en tejido paratiroideo, donde tiene una función hipo proliferativa y por tal, la disminución de sus niveles plasmáticos de 25 dihidroxivitamina D condiciona un aumento de PTH<sup>25</sup>.

Los niveles altos de PTH se han asociado, en múltiples estudios, con un aumento de riesgo para fracturas y eventos cardiovasculares en pacientes diagnosticados con hiperparatiroidismo, primario o secundario. Hagström et al, 2009<sup>26</sup>, demostró que niveles de PTH un tercio por debajo del límite alto, se asocian con mayor mortalidad por eventos cardiovasculares, inclusive en sujetos sanos sin datos de alteraciones en el metabolismo de minerales.

También se ha estudiado hiperparatiroidismo primario normocalcémico, en el cual, el paciente se encuentra característicamente asintomático y sus niveles de calcio séricos dentro de los límites de referencia, sin embargo, los valores de PTH se encuentran ligeramente altos, los valores de vitamina D se pueden encontrar disminuidos en un 20% de los pacientes así como una disminución en la densidad ósea. En el 2008, esta patología fue reconocida formalmente por primera vez en el Taller internacional de manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático, y en el mismo, se concluyó que es indispensable obtener rangos de referencia óptimos para mejorar la sensibilidad diagnóstica del estudio en esta patología, la cual presenta una prevalencia que varía entre un 0.5 y 16% de población de riesgo en diferentes estudios realizados<sup>7, 16, 17</sup>.

## MEDICIÓN DE PTH EN EL LABORATORIO

La primera generación de pruebas para cuantificación de PTH cuantificaban los fragmentos de la porción C-terminal (fragmento carbono 53-84) o de la porción medial (fragmento carbono 44-68), utilizando radioinmunoensayos con anticuerpos policlonales sintéticos dirigidos contra las porciones previamente mencionadas. Estas porciones, correspondían también a fragmentos de la hormona metabolizada en hígado por las células de Kupffer y eliminados por el riñón. Al ser únicamente fragmentos, tenían la ventaja de poseer una vida media mas larga <sup>27</sup> y mayor estabilidad, sin embargo, presentaba dos problemas muy importantes. Al no tratarse de la PTH activa y tener muy baja sensibilidad en niveles bajos de la hormona, por lo cual diferenciar entre niveles normales y niveles bajos de la hormona resulta evidentemente complicado. Además, dada su excreción y su tendencia a la acumulación renal, los niveles de PTH en pacientes con insuficiencia renal resultaban excesivamente alto, por estas razones los ensayos de primera generación son considerados obsoletos<sup>27</sup>.

La segunda generación de pruebas para determinación de PTH, está disponible a partir de la década de los 1980`s, los ensayos se realizan por inmunoradiometría o métodos inmunométricos no radioactivos y en su mayoría constan de dos puntos de medición, una en el fragmento posterior (fragmento carbono 39-84) y otra en la región 15-20. Presento una mejor correlación clínica que la primera generación en concentraciones bajas, sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, a pesar de que se comportaba mejor, aun tienen reactividad cruzada contra otras formas de PTH como la cadena 7-84 PTH<sup>27</sup>.

La tercera generación, disponible a partir de 1999, son ensayos con método de inmunoquimioluminiscencia u otros ensayos inmunométricos no radiactivos, diseñados para medir la región N terminal (1-4 PTH), por lo cual se cree miden toda la molécula de PTH, y no presentan reacciones cruzadas contra la 7-84 PTH, razón por la que los han llamado PTH intacta<sup>27</sup>.

En cuanto a su comportamiento en el laboratorio, los ensayos de 3ra generación



presentan una buena precisión tanto intra-corrída como inter-corrída, con coeficientes de variación inferiores al 10%, así mismo, mantienen su estabilidad en las muestras hasta por 6 horas a temperatura ambiente y al descongelar en repetidas ocasiones<sup>27</sup>. También presentan una buena correlación clínica, sin embargo, las mediciones de PTH con ensayos de 2da generación se han relacionado de mejor manera con estados de alteraciones óseas en pacientes con insuficiencia renal, por lo cual, actualmente no existe ninguna recomendación para sustituir los ensayos de 2da generación por los de 3ra generación<sup>27</sup> .

## HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario es producido por una secreción excesiva de PTH, que tiende a ocasionar hipercalcemia como principal manifestación, a pesar que la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Se calcula que su incidencia es de 42 por cada 100,000 habitantes<sup>3</sup>.

El hiperparatiroidismo primario se debe a un adenoma paratiroideo único en un 80% de los casos, 10-15% a una hiperplasia primaria de las paratiroides y solo un 1 a 2% se debe a carcinoma paratiroideo<sup>3</sup>. Los adenomas paratiroides se encuentran con mayor frecuencia en la glándula tiroides, sin embargo, también pueden encontrarse por detrás del esófago y tienden a pesar de 0.5 a 1 gr, aunque pueden llegar a crecer hasta alcanzar los 15 a 20 gr y son benignos en un 80% de los casos, alrededor de un 15% de los pacientes presentan hiperplasia de células principales, que se asocia a otros síndromes endocrinológicos<sup>23</sup>.

El origen de los adenomas paratiroides esporádicos es clonal y pueden rastrearse hasta una mutación oncogénica en una célula progenitora única. Algunas de estas alteraciones genéticas se han identificado y/o se han asignado a *loci* cromosómicos, como el cromosoma 11q12-13, que es probable que elimine al gen supresor *MENIN*, lo cual provoca el síndrome de Neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1, causando tumores paratiroides, pancreáticos e hipofisarios. También se ha identificado la pérdida alélica en el cromosoma 1p (1p32pter) en el 40% de los adenomas paratiroides<sup>28</sup>.

Cerca del 80% de los pacientes con hiperparatiroidismo son asintomáticos sin embargo, en los casos que si presentan sintomatología las principales manifestaciones son a nivel renal o esquelético. En el riñón la principal manifestación es la nefrolitiasis reiterativa por depósitos de Calcio en el parénquima renal y solo representa un 20% de los casos. Los litos habitualmente están formados por oxalato de Calcio o Fosfato de Calcio<sup>29</sup>.

## **HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO**

El hiperparatiroidismo secundario es resultado de una falla en alguno de los mecanismos de la homeostasis del calcio. Cuando existe una disminución en el calcio sérico, el receptor sensible a calcio (RSCa) responde aumentando la secreción de PTH transitoriamente como un mecanismo de compensación en un individuo sano bajo circunstancias de normalidad. Sin embargo, cuando la PTH no puede corregir los niveles de calcio, ya sea por falla orgánica, o por deficiencia de calcio en el organismo, los niveles elevados de PTH se mantienen y pueden ocurrir manifestaciones clínicas por hipocalcemia aguda o crónica, como podrían ser tetania, espasmos, alteraciones electrocardiográficas y en los casos crónicos, alteraciones de la remodelación ósea, como desmineralización ósea y osteopenia<sup>28</sup>.

Las principales causas de hiperparatiroidismo secundario son la deficiencia de vitamina D, síndromes de malabsorción intestinal, insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática principalmente<sup>29</sup>.

## **VITAMINA D**

La Vitamina D (Calciferol) se refiere a dos secosteroides, el ergosterol (vitamina D<sub>2</sub>) y el colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), las dos son producidas a partir de precursores esteroides por medio de fotólisis. La vitamina D<sub>3</sub> se produce a través de 7-dehidrocolesterol, el cual se encuentra en altas concentraciones en la piel. La vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, aunque tienen metabolismos diferentes, tienen una actividad biológica similar y ambas son convertidas a 25-hidroxivitamina D y 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sup>3</sup>.

### **SÍNTESIS CUTÁNEA Y ABSORCIÓN INTESTINAL**

La formación de vitamina D<sub>3</sub> sucede en la piel, a partir de 7-dehidrocolesterol, el cual se encuentra distribuido en la dermis y epidermis en grandes cantidades, sobretodo en las capas inferiores, los estratos espinoso y basal. Requiere de exposición a luz ultravioleta (espectro de 280 a 320nm) para dividir el anillo B del 7-dehidrocortisol y convertirse en previtamina D<sub>3</sub> (pre-D<sub>3</sub>), la cual, por medio de una isomerización terminal se convierte en vitamina D<sub>3</sub> y otros compuestos como el lumisterol y taquisterol, los cuales carecen de actividad metabólica y son reversibles hacia previtamina D<sub>3</sub> en ausencia de luz ultravioleta. La formación de D<sub>3</sub> en la piel depende del grado de pigmentación epidérmica, la edad y el grado de exposición, sin embargo la producción máxima de vitamina D<sub>3</sub> no aumenta con el tiempo de exposición, solo la producción de productos metabólicos no activos (lumisterol), evitando la toxicidad por producción cutánea de vitamina D<sub>3</sub>. Posterior a su formación en la piel, la vitamina D<sub>3</sub> es transportada en el torrente sanguíneo, unida a una alfa-globulina de formación hepática, la proteína de unión a Vitamina D (DBP) y también funciona como transportador de otros metabolitos de Vitamina D<sup>3</sup>.

La vitamina D también puede ser obtenida por dieta y es de gran importancia ya

que la exposición a luz ultravioleta puede ser insuficiente en la población, sobre en poblaciones alejadas del ecuador, donde los periodos de mayor exposición solar disminuyen de manera importante. Las principales fuentes de vitamina D en la dieta son los hongos, aceites de pescado y huevos, además de lácteos adicionados con vitamina D<sup>3, 28</sup>.

La vitamina D obtenida de la dieta se absorbe en el intestino delgado con ayuda de las sales biliares, donde la mayoría pasa hacia la linfa en forma de quilomicrones, pero una pequeña porción va hacia sistema porta hacia el hígado unidos a DBP, donde es metabolizada a 25-hidroxitamina D. El calcitriol y la 25-hidroxitamina D pasan con mayor facilidad hacia el sistema porta y el hígado, también unidos a las DBP<sup>3, 25</sup>.

La conversión de vitamina D en 25-hidroxitamina D ocurre principalmente en el hígado, a través de la enzima mitocondrial CYP27A1 y en menor medida por otras enzimas citocromo P450, con actividad 25-hidroxilasa. Posteriormente pasan a riñón donde la 25-hidroxilasa es metabolizada a su vez en 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D y 24,25-dihidroxitamina D, por medio de diferentes enzimas oxidasas de función mixta, citocromo, en los túbulos proximales<sup>3</sup>.

El riñón es la principal fuente de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D circulante, su producción es estimulada por la PTH y el factor de crecimiento tipo insulina-1 y es inhibido por concentraciones altas de calcio y fosfato y por el factor de crecimiento derivado de fibroblastos-23<sup>3, 28</sup>.

La principal función de la vitamina D es la homeostasis del calcio y el fosfato, la cual regula conjuntamente con la PTH y la realiza a través del transporte intestinal de calcio y la formación y resorción de hueso principalmente<sup>3, 9</sup>.

En el intestino, se encarga de activar el complejo calmodulina-miosina 1 y el canal de catión receptor de potencial transitorio 6 (TRPV6), que proporcionan el mecanismo para la eliminación del calcio en el borde en cepillo, también induce la formación de calbindina, que transporta el calcio por el citosol<sup>3</sup>.

La 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D también induce la formación de la proteína PMCA1b, que funciona como bomba Ca-ATPasa para eliminar calcio de la célula<sup>3, 28</sup>.

En el hueso, tiene un papel sumamente importante en la formación y resorción ósea, ya que en todas las deficiencias de vitamina D, tanto las genéticas o por falta de absorción cursan con raquitismo en niños osteomalacia en los adultos. El mecanismo por el cual realiza la resorción y formación no está del todo claro, sin embargo, se sabe que aumenta el número de osteoclastos y su actividad por medio del ligando del factor nuclear kappa (RANKL) que actúa sobre el receptor RANKL en los precursores de los osteoclastos para favorecer su diferenciación y aumenta la actividad de los mismos. La PTH y otras citosinas también estimulan la formación de RANKL<sup>3, 25</sup>.

## VITAMINA D EN EL LABORATORIO

Actualmente existen 2 tipos de vitamina D medibles en el laboratorio clínico, la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D y la 25 Hidroxivitamina D, conocida como 25(OH) Vitamina D. La 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D, tiene una vida media corta, de 15 horas aproximadamente y tiene una regulación importante y muy rápida, por parte de la PTH y el Calcio sérico, por lo cual, mediciones actuales pudieran resultar normales en personas con déficit de vitamina D. La 25 (OH) Vitamina D, tiene una vida media mas larga, de 2 a 3 semanas y refleja la vitamina D obtenida a través de la dieta o la producción cutánea y a pesar de que no refleja el estado de las reservas corporales de vitamina D, es una medición significativa de si existe o no un déficit en una persona <sup>30</sup>.

Se han desarrollado varias técnicas para su medición (radioinmunoensayos, cromatografía líquida de alta presión, etc.) tiende a tener muchas variaciones importantes al comparar diferentes tipos de ensayos clínicos (25%) y de hasta 10% cuando se utiliza la misma metodología en diferentes laboratorios, aun cuando se cuente con programas de control de calidad y estandarización <sup>28</sup>.

Uno de los principales problemas con la medición de vitamina D sigue siendo sus valores de referencia, los cuales son muy importantes para su correcta interpretación, se estima que para evitar problemas de raquitismo y osteopenia, el límite inferior debe suponer un nivel por arriba de 25ng/ml, sin embargo, tomando como referencia su relación con la PTH, los valores parecen estar entre 40 y 50ng/dL <sup>22</sup>.

Debido a esta situación con los niveles de referencia para vitamina D, diferentes organizaciones han buscado establecer recomendaciones sobre los niveles mínimos de vitamina D sérica para la población en general, en función de sus efectos sobre el metabolismo óseo, los cuales van de 20 a 30ng/dL, como se indica en la Tabla1.

En el caso particular del Architect 25 (OH) vitamina D, el cual fue utilizado para el

protocolo, sus valores de referencia fueron establecidos en una población holandesa, aparentemente sana, excluyendo a aquellos con alteraciones de PTH y Calcio, se obtuvo un rango de referencia de entre 9.4 y 59.1 ng/dL para mujeres y entre 9,4 y 52.4 ng/dL en hombres<sup>33</sup>, los cuales difieren mucho de las recomendaciones de expertos y otros estudios donde estudian además, el estado clínico del paciente, los cuales recomiendan un valor inferior de 25 hidroxivitamina D por arriba de 25ng/dL <sup>30</sup>,

En diferentes estudios se ha mencionado que hasta un 64% de las mujeres postmenopáusicas tienen valores de vitamina D por debajo de 30ng/mL, lo cual no se considera como una deficiencia de la misma <sup>30, 34</sup>.



## VALORES DE REFERENCIA

Actualmente, el laboratorio juega un papel fundamental en el diagnóstico de pacientes así como en las decisiones terapéuticas y en el seguimiento de una gran variedad de patologías. Los valores de referencia o intervalos de referencia son valores imprescindibles para la correcta interpretación de exámenes de laboratorio. Sin embargo existen múltiples problemas cuando se trata de establecerlos, ya que los métodos para definir estos valores de referencia son caros, difíciles de realizar y con mucha frecuencia, no son reproducibles<sup>2, 4, 35, 36</sup>.

La mayoría de los intervalos de referencia están establecidos hoy en día, con el 95% de los valores centrales ( $\pm 2DS$ ) en una supuestamente sana, lo cual, por definición dejaría a un 5% de la población sana, fuera del intervalo de referencia y con frecuencia confunde al médico tratante ya que es fácil etiquetarlos como anormales o patológicos<sup>35</sup>.

Sabemos que existen una gran cantidad de factores por los cuales un estudio de laboratorio pudiera salir con ciertas alteraciones, por ejemplo, la función renal, hepática, el tiempo de ayuno, la dieta, el hábito tabáquico, la edad, género, raza, consumo de fármacos, comorbilidades varias, etc.<sup>37</sup>, por lo que se ha recomendado ampliamente establecer el intervalo de referencia seleccionando un número estadísticamente significativo (por lo menos 120) de personas sanas como sujetos de referencia, y ahí surge el primer problema al definir valores de referencia, las guías del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el establecimiento de valores de referencia lo mencionan, “La salud es una condición relativa que carece de una definición universal. Definir lo que se considera normal se convierte en el problema inicial de cualquier estudio...”<sup>38</sup> de ahí que cualquier estudio o protocolo para establecer valores de referencia siempre tendrá algún grado de incertidumbre, no solo por la decisión de un sujeto sano, sino, por la posibilidad de que se tomen en cuenta a sujetos con alguna patología subclínica<sup>37</sup>.

Debido a todas estas dificultades, muchos laboratorios no obtienen sus propios intervalos de referencia y optan por utilizar valores establecidos por el n o por otros laboratorios y solo realizar una verificación. Esto puede no ser lo ideal, ya que la mayoría de las veces, estos valores son obtenidos con diferente tecnologías o en escenarios clínicos que no son siempre especificados y pudieran no coincidir con los del laboratorio que los está adoptando<sup>35, 37</sup>.

También es debido a esta definición del sujeto sano, que se deben tomar en cuenta los valores de otros analitos como criterios de inclusión o exclusión cuando estos están directamente relacionados y pueden afectar sus valores. Tal es el caso de la PTH y la vitamina D, en la cual debido a sus funciones y metabolismos, mantienen una relación inversamente proporcional, a menos cantidad de 25 OH vitamina D, los niveles de PTH séricos aumentan<sup>6, 21, 22</sup>.

## **V. JUSTIFICACIÓN**

La insuficiencia de vitamina D, las alteraciones del calcio y la insuficiencia renal son factores que afectan de manera importante el metabolismo de la PTH en el organismo y afectan su medición en el laboratorio. Por lo que es necesario conocer la correlación que existe entre los niveles séricos PTH con los de vitamina D, calcio y creatinina en población sana de la Ciudad de México para su correcta interpretación clínica.

## **VI. HIPOTESIS**

La relación inversa de PTH y vitamina D existe inclusive en personas sin insuficiencia de vitamina D y se puede demostrar en personas sanas de la ciudad de México.

## **VII. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Establecer una correlación entre los niveles de PTH y vitamina D en suero.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Establecer valores de referencia para PTH y vitamina D.
2. Conocer la prevalencia de déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo subclínico en la población estudiada.
3. Comparar la sensibilidad de la PTH para hiperparatiroidismo al eliminar los valores disminuido de vitamina D con los previamente establecidos.

## **VIII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio transversal, observacional, exploratorio.

### **Sitio de realización**

Laboratorio de Patología Clínica y Banco de Sangre del Centro Medico ABC, Campus Observatorio.

### **Revisión sistemática de la literatura**

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos Pubmed en NCBI y Medline, entre 1979 y 2015. Las palabras claves para la búsqueda fueron: PTH, vitamina D, calcio, creatinina, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, valores de referencia, determinación de PTH.

### **Universo de trabajo**

Personas que acudieron voluntariamente a realizar una donación al banco de sangre del hospital ABC campus observatorio.

### **Criterios de Inclusión**

1. Personas entre los 18 y 65 años de edad.
2. Donadores de hemocomponentes que hayan leído y firmado de conformidad el consentimiento informado para la donación de sangre.

## **Criterios de Exclusión**

1. Menores de edad, insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipertensión arterial, muestras con hemolisis, ictericia o lipémicas.
2. Consumo de fármacos que pudieran alterar la medición de PTH, por ejemplo Litio o suplementos de Calcio o Vitamina D.
3. Niveles de calcio y creatinina dentro de límites de normalidad.
4. Donadores que no aprobaron el interrogatorio médico y exploración física realizada por el médico de banco de sangre como filtro de donación, de acuerdo a la NOM-253-SSA1-2012 Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

## **Análisis estadístico**

Los datos obtenidos de las diferentes mediciones fueron registrados en un archivo de Microsoft Excel ®, y un archivo de Minitab express® donde se obtuvieron valores de referencia para cada analito y se realizaron los análisis estadísticos correspondientes. Se realizó análisis descriptivo mediante medidas de frecuencia y de tendencia central (media y desviaciones estándar). Se verificó la distribución de la población por medio de la ecuación de Anderson-Darling. Se realizó correlación de Pearson ( $r$  y  $r^2$ ) entre PTH y Vitamina D vs Vitamina D y Calcio. Se muestran tablas de análisis bivariado ajustando para el nivel de vitamina D.

## **Medición de variables**

Se seleccionaron solo las muestras de los donadores que aprobaron el interrogatorio y exploración física realizados por el médico del banco de sangre y por tanto fueron considerados sanos y aptos para donar.

Se utilizó la misma muestra tomada por el médico de banco de sangre, con el fin de no volver a puncionar y/o tomar más muestra del donador.

Preparación de las muestras:

- Las muestras séricas se centrifugaron a 3750 r.p.m. durante 10 minutos y, se separo el suero para su inmediato procesamiento.
- El contenedor en el cual se colocó el suero del donador fue identificado con un número consecutivo asignado y género, con el fin de proteger en todo momento la identidad y datos personales del donador. Ej.: Masculino 1, Femenino 2, etc.

Las siguientes cuantificaciones se realizaron en el Laboratorio de Patología Clínica del Centro Médico ABC:

- a) La PTH fue medida en la Plataforma ARCHITECT i2000 de Abbott diagnostics mediante la técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia.
- b) la 25(OH)D fue medida en la plataforma ARCHITECT i2000 de Abbott diagnostics, mediante la técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia.
- c) Las mediciones de Calcio y creatinina se realizaron en la plataforma ARCHITECT i4000 de Abbott diagnostics, mediante la técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia.

Las cuantificaciones se realizaron en las primeras 4 horas posteriores a la obtención de la muestra .



## **IMPLICACIONES ETICAS**

El presente estudio cumple con los lineamientos de las siguientes:

- Declaración de Helsinki.
- Ley general de Salud.
- Reglamento de la Ley general de Salud en materia de investigación donde se considera:
  - Investigación sin riesgo.

No requiere consentimiento informado dado que al tratarse de una investigación con riesgo mínimo, de acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 14, 17 y 23.

Fue aprobado por:

- Comité de Ética e Investigación del Centro Medico ABC.

## IX. RESULTADOS

La muestra total incluyó 404 muestras de suero de donadores, que aprobaron previamente el examen médico y de laboratorio conforme a lo establecido en la NOM-253-SSA1-2012, de los cuales 221 (54.7%) fueron de hombres y 183 (45.2%) mujeres. La media de edad fue de 36,2 años en hombres (rango 18 a 65 años) y 33.9 en mujeres (rango 18 y 63 años).

Se realizó medición de 25(OH)D sérica, resultando con una media de 27,9ng/ml con rango de 8,7 a 50.2ng/dl en hombres y con una media de 26,05ng/dL y rango de 8,3 a 49,3ng/dl en mujeres.

Los donadores fueron clasificados por género y por niveles séricos de vitamina D en 3 grupos no excluyentes, a los tres grupos se les midió PTH, calcio y creatinina:

- Grupo I. Vitamina D >20ng/dL.
- Grupo II. Vitamina D >25ng/dL.
- Grupo III. Vitamina D >30ng/dL.

### **Grupo I**

Se excluyeron, en el primer grupo, a 28 hombres y 37 mujeres por no alcanzar el nivel sérico mínimo de 25 Hidroxivitamina D (20ng/dL), después de buscar valores atípicos también se excluyeron 12 donadores del grupo de hombres por valores atípicos, 4 correspondían a calcio y 8 a PTH, en el grupo de mujeres se excluyeron 6 mas, 3 por calcio y 3 por PTH atípicas.

En las tablas 2 y 3, se encuentra el resumen estadístico del 1er grupo, con valores séricos de 25-hidroxivitamina D mayores a 20ng/dl. La distribución de los valores de PTH en hombres y mujeres no fue estrictamente normal. Presentó una media de 58,6pg/mL para hombres y 60,6pg/mL para mujeres.

Se encontró una correlación de Pearson entre la Vitamina D y la PTH resultó de

-0,18 (p=0,015) para hombres y -0,2 (p=0,01) para mujeres, con una regresión lineal representada con la ecuación  $PTH = 71,68 - 0,4441(25\text{-OHvitamina D})$  graficada en la figura 1 para hombres y la figura 2 para mujeres. La correlación de Pearson para Calcio y vitamina D resulto de 0,19 con una p=0,001 para hombres, y 0,06 (p=0,45). La regresión lineal para calcio y vitamina en el grupo de hombres presento la ecuación  $25\text{ OH vitamina D} = -4,14 + 3,508(\text{Ca})$  representada en la figura 3.

Para obtener los valores de referencia se procedió a utilizar un método no paramétrico por no contar con una distribución estrictamente normal, según lo recomendado en las guías del CLSI<sup>38</sup> para la determinación de valores de referencia, resultando en límites de referencia para PTH, 26,8 - 94,31pg/ml para mujeres y de 26 - 91,1pg/ml para hombres, y límites de calcio de 8,38 - 10,25mg/dL para mujeres y 8,89 - 10,28mg/dL para hombres.

## **Grupo II**

Se excluyeron, en el primer grupo, a 80 hombres y 89 mujeres por presentar niveles séricos de 25 Hidroxivitamina D menores a 25ng/dL, también se excluyeron a los 12 hombres y 6 mujeres excluidos por presentar valores atípicos de Ca, PTH y 25-OH-D.

En las tablas 4 y 5 se encuentra el resumen estadístico del grupo II, con valores séricos de 25-hidroxivitamina D mayores a 25ng/dl. La distribución de los valores de PTH en hombres y mujeres, no fue estrictamente normal. La media para PTH fue de 58pg/mL para hombres y 57,28pg/mL para mujeres.

Se encontró una correlación de Pearson entre la Vitamina D y la PTH de -0,04 (p=0,68) en mujeres y -0,20 (p=0,02) en hombres, con una regresión lineal representada con la ecuación  $PTH = 71,68 - 0,4441(25\text{-OHvitamina D})$  para hombres (figura 4). La correlación de Pearson para Calcio y vitamina D resulto de 0,07 (p=0,51) en mujeres y 0,11 (p=0,21) en hombres.

Los valores de referencia encontrados en este grupo fueron:

PTH 31,9 - 97,7pg/ml para mujeres y de 29,9 – 93,3pg/ml para hombres.

Calcio 8,38 – 10,13mg/dL para mujeres y 8,89 – 10,28mg/dL para hombres.

### **Grupo III**

Se excluyeron, en el primer grupo, a 137 hombres y 133 mujeres por presentar niveles séricos de 25 Hidroxivitamina D menores a 30ng/dL, también se excluyeron a los 12 hombres y 6 mujeres excluidos por presentar valores atípicos de Ca, PTH y 25-OH-D.

En las tablas 6 y 7 se encuentra el resumen estadístico del grupo III, con valores séricos de 25-hidroxivitamina D mayores a 30ng/dl. La distribución de los valores de PTH en hombres y mujeres, no fue estrictamente normal. Presento una media de 53,6pg/mL para hombres y 56,5pg/mL para mujeres.

Se encontró una correlación de Pearson entre la Vitamina D y la PTH de 0,04 ( $p=0,75$ ) en mujeres y -0,01 ( $p=0,92$ ) en hombres. La correlación de Pearson para Calcio y vitamina D resulto de 0,04 ( $p=0,7$ ) en hombres y  $<0,01$  ( $p=0,99$ ) en mujeres. Ninguna correlación de Pearson en este grupo tuvo significancia estadística.

Los valores de referencia encontrados en este grupo fueron: PTH 31,1 - 98,7pg/ml para mujeres de y de 26,5 – 90,1pg/ml para hombres, y para calcio de 8,38 – 10,08mg/dL para mujeres y 8,89 – 10,3mg/dL para hombres

## X. DISCUSIÓN

En el presente protocolo realizado en población aparentemente sana de la Ciudad de México, se estudiaron los valores de PTH, 25-OH-D y calcio con el fin de estudiar la correlación entre ellos, y se buscaron diferencias entre los valores de referencia para PTH obtenidos conforme a los niveles séricos de 25-OH-D y/o calcio.

En el protocolo, la población aparentemente sana fue definida por la evaluación de donadores de hemocomponentes en el banco de sangre, lo que nos permitió la exclusión de pacientes bajo tratamientos que pudieran afectar el metabolismo mineral como suplementos de calcio, vitamina D, esteroides, antibióticos, litio, entre otros, así como identificar enfermedades crónicas como diabetes mellitus o hipertensión arterial y enfermedades infecciosas en los donadores voluntarios.

No se encontró ninguna correlación entre PTH y Ca con relevancia estadística a pesar de que esta relación esta bien documentada<sup>3</sup>. Esto se debe a que no se tomaron en cuenta los niveles anormales de calcio, ya que fueron excluidos como atípicos y por tanto, no genero cambios en las concentraciones séricas de PTH.

La correlación encontrada en PTH y vitamina D (Pearson= -0,04 p=0,68) coincide con otros trabajos que también encontraron una relación inversa significativa que se pierde al evaluar personas con valores normales de 25-OH-D, sin embargo, existe mucha polémica<sup>( 22, 30,39)</sup> sobre el punto en el que se pierde esta relación. En nuestro trabajo, el grupo 2, con un nivel de 25-OH-D > 25ng/ml, se presentó correlación con significancia estadística en hombres. El grupo 3 no presento correlación significativa.

El punto de corte en vitamina D es muy controversial, existen una gran cantidad de reportes sobre el nivel mínimo de vitamina D que es recomendable basados en las alteraciones óseas evaluadas por densitometría ósea sin embargo podría ser mas

conveniente estudiarlo basándose en los cambios de la PTH y Ca sérico con la intención de prevenir la degeneración ósea causada por acción de la PTH<sup>15</sup>.

Los valores de vitamina D encontrado en este trabajo, se estudiaron según puntos de corte que diferentes publicaciones consideraron como valores normales de vitamina D<sup>30-32</sup>. Para el grupo I se tomo como referencia las guías de practica clínica sobre raquitismo activo, tomando como valor normal 25 OH vitamina D mayor a 20ng/ml<sup>31</sup>. En este grupo se excluyo al 16,08% de la población por no alcanzar los niveles séricos de 20ng/dl, por genero: 12,6% de los hombres y 20,2% en mujeres. Sin embargo, al utilizar otras referencias como la Sociedad Endocrina de Practica Clínica<sup>32</sup> (grupo III) que pone como punto de corte 30ng/ml, la insuficiencia de vitamina D resultó en 61.9% en hombres y 72,67% en mujeres. Las cifras son claramente mayores a las encontradas en la ENSANUT 2006 donde, en la Ciudad de México se encontró hasta un 38,9% de déficit en población adulta de la Ciudad de México<sup>11</sup>. Esta diferencia se puede deber a dos factores: existen diferencias considerables en los diferentes ensayos utilizados para vitamina D que pudieran impedir realizar una comparación adecuada<sup>39</sup> y la ENSANUT 2006 no se filtro para personas sanas.

Considerando que la presentación clínica de la enfermedad hiperparatiroidea tiende cada vez mas a ser asintomática<sup>3</sup>, sumado a que no siempre se presenta con alteraciones en los niveles de calcio, como en el hiperparatiroidismo normocalcémico<sup>17</sup>, la importancia del estudio sérico de PTH con adecuados valores de referencia aumenta significativamente.

Los valores de referencia encontrados para PTH fueron relevantes, ya que a pesar de la relación inversa encontrada entre PTH y vitamina, el limite superior de referencia para PTH encontrado en los 3 grupos no varió de forma significativa (91,1pg/ml, 93,3pg/ml y 90,1pg/ml en hombre y 94,3pg/ml, 97,7pg/ml y 98,7pg/ml en mujeres) y, a pesar de no variar entre grupos, los valores si presentan una diferencia importante con los limites de referencia para el kit utilizado para el

estudio, intact PTH de Abbott, que son de 15,0 a 68,3pg/ml.

La diferencia entre los valores sugeridos y los encontrados en este trabajo es de 28,3%, se pueden deber a la falta de estandarización entre diferentes ensayos para PTH que esta bien documentada por Cavalier y col.<sup>39</sup> o a las características de la población estudiada, ya que un gran porcentaje presento niveles de vitamina D inferiores al 30ng/ml, por lo que los valores de referencia encontrados en el estudio solo serían adecuados para su utilización en población de la Ciudad de México utilizando el ensayo PTH intact de Abbott para las plataformas Architect.

Las principales limitantes de este trabajo fueron la ausencia de un grupo representativo de personas mayores a 65 años, que es un grupo etario con incidencia importante de osteoporosis y alteraciones del metabolismo óseo así como la falta de un grupo mas numeroso de personas con niveles de vitamina >30ng/dl.

Una continuación al presente trabajo seria buscar replicar estos resultados en otros estudios utilizando el mismo ensayo/reactivo en diferentes poblaciones, o bien, comparar estos resultados con diferentes fabricantes.

## **XI. CONCLUSION**

Cuando se proponen nuevos valores de referencia para un analito resulta un tanto complejo, pero al observar los beneficios tan importantes sobre los pacientes, los cambios están altamente justificados.

Se sugiere modificar los valores de referencia actuales de Intact PTH de Abbott de 26.8 a 94.3pg/dl y analizar los valores de la vitamina D, para no emitir resultado falsos negativos.



## XII. ANEXO I.

### TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1.** Recomendaciones en los niveles de vitamina D sérica.

RECOMENDACIÓN	DEFICIENCIA	INSUFICIENCIA	NORMAL
Secretaría de Salud, México, 2010. <sup>31</sup>	<15ng/dL	15-20ng/dL	>20ng/dL
Endocrine Society of clinical practice, 2011. <sup>32</sup>	<20ng/dL	20-30ng/dL	>30ng/dL
Medical Advisory Secretariat, Ontario, 2010. <sup>30</sup>	<25ng/dL	—	>25ng/dl

**Tabla 2.** Estadística descriptiva para PTH en el Gpo I.

Tabla 2. Estadística descriptiva para PTH en el Grupo I		
	Femenino	Masculino
<b>N</b>	140	181
<b>PTH</b>		
<b>Mínimo</b>	24,1pg/mL	26,2pg/mL
<b>Máximo</b>	104,7pg/mL	101pg/mL
<b>Media</b>	60,6pg/mL	58,6pg/mL
<b>Desviación estándar</b>	17,2pg/mL	16,6pg/mL
<b>Rango</b>	80,6pg/mL	74,8pg/mL
<b>Media ±2DS</b>	26,8 – 94,31pg/mL	26,0 - 91,13pg/mL
<b>Percentil 2,5 y 97,5</b>	34,1 – 98,7pg/mL	30,3 - 92,6pg/mL
<b>Anderson-Darling</b>	1, p=0,011	0.42, p=0,31

**Tabla 3.** Estadística descriptiva para Ca en el grupo I.

Tabla 3. Estadística descriptiva para Ca en el Grupo I		
	Femenino	Masculino
<b>N</b>	140	181
<b>Ca</b>		
<b>Mínimo</b>	8,24mg/dL	8,61mg/dL
<b>Máximo</b>	10,29mg/dL	10,38mg/dL
<b>Media</b>	9,34mg/dL	9,56mg/dL
<b>Desviación estándar</b>	0,45mg/dL	0,37mg/dL
<b>Rango</b>	2,05mg/dL	1,77mg/dL
<b>Media ±2DS</b>	8,45 – 10,22mg/dL	8,77 – 10,26mg/dL
<b>Percentil 2,5 y 97,5</b>	8,38 -10,13mg/dL	8,77 – 10,28mg/dL
<b>Anderson-Darling</b>	0,48, p=0,23	0,61, p=0,11

**Tabla 4.** Estadística descriptiva para PTH en grupo II.

Tabla 4. Estadística descriptiva para PTH en el Grupo II		
	Femenino	Masculino
<b>N</b>	88	129
<b>PTH</b>		
<b>Mínimo</b>	24,1pg/mL	26,2pg/mL
<b>Máximo</b>	104,7pg/mL	101pg/mL
<b>Media</b>	57,28pg/mL	58,0pg/mL
<b>Desviación estándar</b>	17,46pg/mL	18,4pg/mL
<b>Rango</b>	80,6pg/mL	74,8pg/mL
<b>Media ±2DS</b>	23,05-91,5pg/mL	21,93 -94,06pg/mL
<b>Percentil 2,5 y 97,5</b>	31,9 – 97,7pg/mL	29,9 - 93,3pg/mL
<b>Anderson-Darling</b>	1,29, p<0,005	0,71, p=0,06

**Tabla 5.** Estadística descriptiva para Ca en el grupo II.

Tabla 5. Estadística descriptiva para Ca en el Grupo II		
	Femenino	Masculino
<b>N</b>	88	129
<b>Ca</b>		
<b>Mínimo</b>	8,24mg/dL	8,77mg/dL
<b>Máximo</b>	10,29mg/dL	10,38mg/dL
<b>Media</b>	9,35mg/dL	9,61mg/dL
<b>Desviación estándar</b>	0,46mg/dL	0,35mg/dL
<b>Rango</b>	2,05mg/dL	1,61mg/dL
<b>Media ±2DS</b>	8,44 – 10,25mg/dL	8,91 – 10,28mg/dL
<b>Percentil 2,5 y 97,5</b>	8,38 – 10,13mg/dL	8,89 – 10,28mg/dL
<b>Anderson-Darling</b>	0,32, p=0,52	0,16, p=0,95

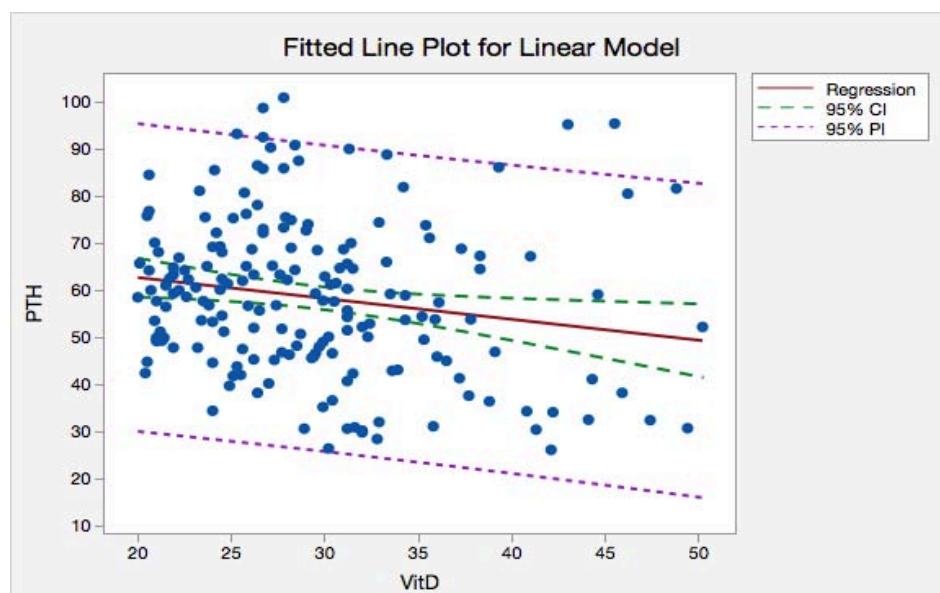
**Tabla 6.** Estadística descriptiva para PTH en el Grupo III.

Tabla 6. Estadística descriptiva para PTH en el Grupo III		
	Femenino	Masculino
<b>N</b>	44	72
<b>PTH</b>		
<b>Mínimo</b>	30,2pg/mL	26,2pg/mL
<b>Máximo</b>	104,7pg/mL	95,5pg/mL
<b>Media</b>	56,5pg/mL	53,6pg/mL
<b>Desviación estándar</b>	20,2pg/mL	17,9pg/mL
<b>Rango</b>	74,5pg/mL	69,3pg/mL
<b>Media ±2DS</b>	16,9 – 96,14pg/mL	18,5 - 88,68pg/mL
<b>Percentil 2,5 y 97,5</b>	31,9 – 98,7pg/mL	26,5 – 90,1pg/mL
<b>Anderson-Darling</b>	2,0, p<0,005	0,63, p=0,09

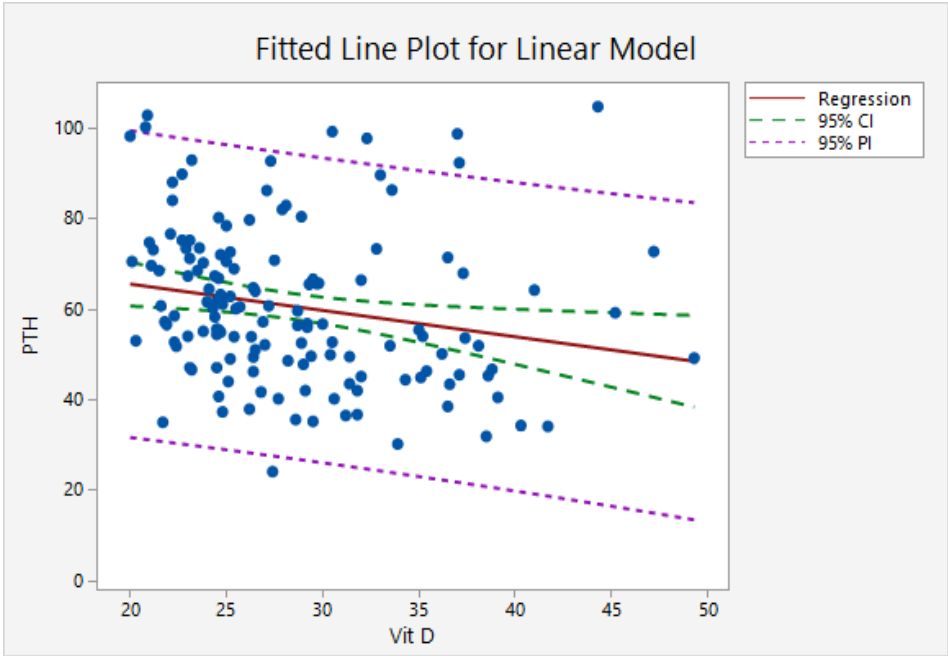
**Tabla 7.** Estadística descriptiva para Ca en el Grupo III.

Tabla 7. Estadística descriptiva para Ca en el Grupo III		
	Femenino	Masculino
<b>N</b>	44	72
<b>Ca</b>		
<b>Mínimo</b>	8,38mg/dL	8,86mg/dL
<b>Máximo</b>	10,22mg/dL	10,38mg/dL
<b>Media</b>	9,4mg/dL	9,65mg/dL
<b>Desviación estándar</b>	0,48mg/dL	0,36mg/dL
<b>Rango</b>	1,84mg/dL	1,52mg/dL
<b>Media ±2DS</b>	8,45 – 10,34mg/dL	8,94 – 10,35mg/dL
<b>Percentil 2,5 y 97,5</b>	8,48 – 10,13mg/dL	8,89 – 10,3mg/dL
<b>Anderson-Darling</b>	0,57, p=0,13	0,23, p=0,79
<b>Correlación de Pearson</b>		
<b>Vitamina D</b>	<0,01, p=0,99	0,04, p=0,7
<b>PTH</b>	0,11, p=0,45	-0,03, p=0,78

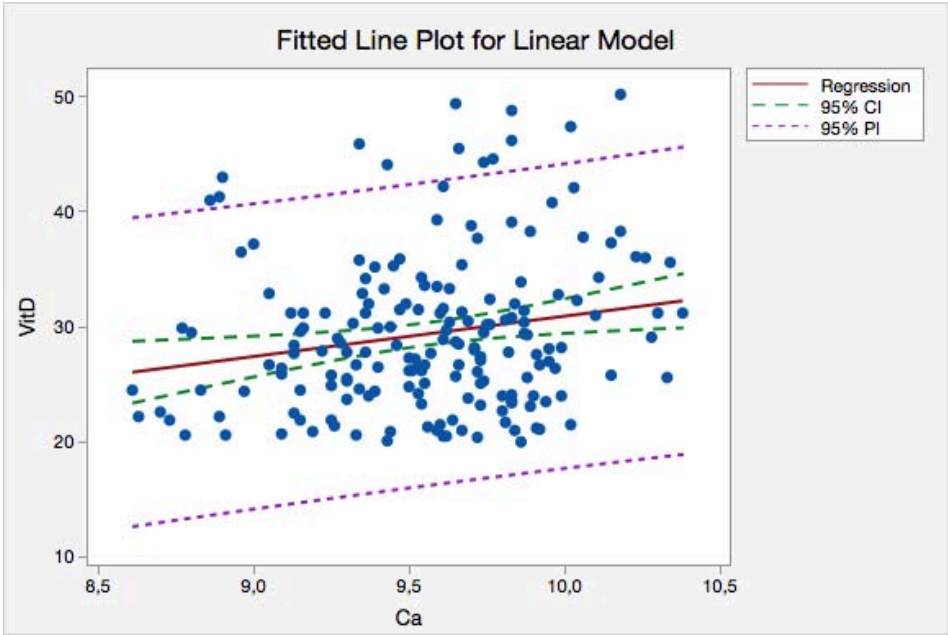
**Figura 1.** Regresión lineal para PTH y 25 OH vitamina D. Hombres Grupo I.



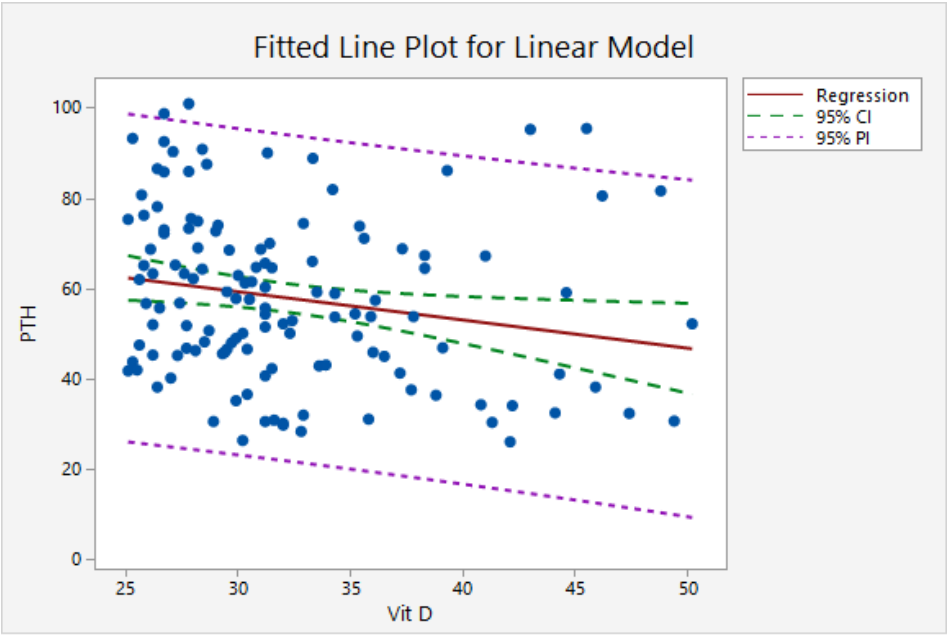
**Figura 2.** Regresión lineal para PTH y 25 OH vitamina D. Mujeres Grupo I.



**Figura 3.** Regresión lineal para Calcio y 25 OH vitamina D. Hombres Grupo I.



**Figura 4.** Regresión lineal para PTH y 25 OH vitamina D. Hombres Grupo II.



### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fuleiham G, Brown E. Parathyroid hormone secretion and action. Uptodate 2014.
2. L. Rejnmark, Vestergaard P, Heickendorff L. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clinical Endocrinology* 2011; 74: 37–43.
3. Gardner D y Shoback D. Greenspan Endocrinología básica y clínica Lange. 9na edición, McGraw-Hill 2012.
4. McPherson R, Pincus M. Henry's Clinical diagnosis and management by Laboratory Methods. 22<sup>nd</sup> ed, Elsevier Saunders, 2011.
5. Laposata M. Laboratory Medicine The Diagnosis in Clinical Laboratory. 2<sup>nd</sup> Ed, McGraw-Hill 2014.
6. Souberbielle JC, Kindermans C, Cormier C. Vitamin D Status and Redefining Serum Parathyroid Hormone Reference Range in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3086–3090.
7. Cavalier E, Delanaye P, Vranken L. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1950–1956.
8. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2734 –2741.
9. Deckers M.M.L, de Jongh R.T., Lips P.T.A.M. Prevalence of vitamin D deficiency and consequences for PTH reference values. *Clinical Chimica Acta* 2013; 426: 41–45.
10. Correia A, Azevedo M, Gondim M. Ethnic aspects of vitamin D deficiency, *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(5): 540 - 544.
11. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto

Nacional de Salud Pública, 2011.

12. Maye G. P, Keaton J. A. Hurst J.G. y Habener J.F. Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragments in parathyroid venous blood. *Endocrinology*, 1979 Jun; 104(6):1778-84.
13. Lips P, Hackeng WH, Jongen MJ, van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57(1): 204–6.
14. Aloia JF, Feuerman MS, James KY. Reference range for serum parathyroid hormone. *Endocr Pract*. 2006;12(2): 137-144.
15. Carvalho BC, Muzzi B, Broges J, Pimentel E, Sarquis MM. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(3): 482-488.
16. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyper-parathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335–339.
17. Eastell R, Brandi ML. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparatiroidism: Proceedings of the Fourth International workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Oct; 99(10): 3570-9.
18. Escalante JM, Hermosillo JM, Marmolejo G, Fletes L. Características clínicas y metabólicas del hiperparatiroidismo primario en una Unidad de 3er Nivel de Atención en el occidente de México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2009;17(1):7-12.
19. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:78.
20. D'Amour P. Circulating PTH molecular forms: What we know and what we don't. *Kidney International* (2006) 70, S29–S33.



21. Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. *Clin Chim Acta* 2006; 366:81–9.
22. Touvier M, Deschasaux M et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status and calcium intake; importance of reference values. *J Clin Endocrinol Metab*, Abril 2014, 99(4):1196–1203.
23. Kumar V, Abbas AK, et al. Robbins and Coltran Pathologic Basics of Disease. 9ed, Elsevier Saunders, 2014.
24. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16:33–39.
25. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007;357:266-81.
26. Hagstrom E, Hellman P, et al. Plasma Parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*.2009; 119: 2765-2771.
27. Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CDK. *Kidney International* 2010, 77; 93-100.
28. Fauci A, Braunwald E et al. Harrison principios de medicina interna. 18a edición, McGraw-Hill, 2012.
29. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145 – 58.
30. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* Feb 2010; 10(2) 1-95.
31. Prevención, Diagnóstico y tratamiento de Raquitismo Carencial. México: Secretaría de Salud, 2010.
32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
33. Architect 25-OH vitamin D, para Architect system, Abbott. Instrucciones y especificaciones de la prueba; 2011.
34. Lips P, Hosking D, Lippuner K, The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation, *Journal of Internal Medicine* 2006; 260: 245–254.
35. Bishop M, Fody E, et al. Clinical chemistry: Principles, techniques, and

- correlations. 7<sup>th</sup> ed, Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
36. Blankenstein M. Reference intervals – ever met a normal person?. *Ann Clin Biochem* 2015 ;Vol. 52(1) 5–6.
  37. Katayev Alex, Balciza Claudiu, and Seccombe David. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results, Is there a better way?. *Am J Clin Pathol* 2010;133:180-186.
  38. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved guideline – 3<sup>rd</sup> Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
  39. Cavalier E, Delanaye P, Lukas P, Standardization of DiaSorin and Roche automated third generation PTH assays with an International Standard: impact on clinical populations. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(8): 1137–1141.
  40. Morales García A, Gorriz Teruel JL, Plancha Mansanet MC. Análisis de la variabilidad en la determinación de la hormona paratiroidea intacta (PTH-i) según el método empleado para procesar la muestra. *Nefrología* 2009;29(4):331-335.
  41. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
  42. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas, Helsinki 1964. Última enmienda 2013.