

**ARTÍCULO ORIGINAL****COMPARACIÓN ENSAYOS DE PARATHORMONA DE SEGUNDA Y TERCERA GENERACIÓN Y SU UTILIDAD EN HEMODIALIZADOS CRÓNICOS***COMPARISON OF THIRD AND SECOND GENERATION PARATHYROID HORMONE ASSAYS AND THEIR USE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS*

Alexis Muryan<sup>1</sup>, Mariana Dicugno<sup>1</sup>, Mariano Forrester<sup>2</sup>, Eduardo González de Sampaio<sup>1</sup>, Mirta Alonso<sup>1</sup>, Hernán Trimarchi<sup>2</sup>

1. Servicio de Laboratorio Central

2. Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 20134; 34 (1) Pág. 8 - 12

**RESUMEN**

**Introducción:** El objetivo del trabajo es comparar ensayos de PTH de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> generación en pacientes con función renal normal y en hemodializados crónicos y sus implicancias en el tratamiento de esta última población. **Métodos:** Se estudiaron 60 pacientes hemodializados crónicos y 40 con función renal normal a quienes se les midió PTH por ambos ensayos. **Resultados:** En la población con función renal normal la mediana de PTH fue de 51.8 y de 45.6 pg/ml con el ensayo de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> generación respectivamente. En hemodializados crónicos la mediana de PTH fue de 193.9 y de 137.1 pg/ml con los ensayos de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> generación respectivamente. La diferencia entre los ensayos fue de 11.3% y 29.3% en la población con función renal y hemodializados respectivamente. El ensayo de 3<sup>ra</sup> generación produjo un corrimiento en la cantidad de pacientes que caen en los distintos rangos de PTH según las guías KDIGO, para un valor menor de 2 veces el límite superior de referencia: cambia de 20 a 25 pacientes, entre 2 y 9 veces: cambia de 31 a 32 pacientes y mayor de 9 veces: cambia de 9 a 3 pacientes. **Conclusiones:** Al aumentar la concentración de PTH aumentan las diferencias entre ambos ensayos, por lo que no se pueden utilizar indistintamente en una población de hemodializados crónicos.

Con los ensayos de 3<sup>ra</sup> generación 11 pacientes (18.3%) modificaron su clasificación de acuerdo a las guías KDIGO lo que implicaría un cambio en el tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** PTH - ensayos - hemodializados - KDIGO

**ABSTRACT**

**Introduction:** This work's objective is to compare third and second generation assays in patients with normal kidney function and in chronic hemodialysis patients, and the implications on the latter. **Methods:** 60 chronic hemodialysis patients and 40 patients with normal kidney function were studied and their PTH levels were measured for both assays. **Results:** In patients population with normal kidney function the average on PTH was 51.8 and 45.6 pg/ml with second and third generation assays respectively. In chronic hemodialysis patients the average PTH was 193.9 and 137.1 pg/ml with second and third generation assays respectively. The difference between assays was 11.3% and 29.3% in patients with normal kidney function and in hemodialysis patients respectively. Third generation assay caused a variation in the amount of patients that fall over seven

ral PTH ranges according to KDIGO guidelines, for a lesser value of 2 times the reference upper limit: it changes from 20 to 25 patients, between 2 and 9 times: it changes from 31 to 32 patients, and more than 9 times: it changes from 9 to 3 patients. **Conclusions:** When PTH concentration increases the difference between both assays also increases, for this reason we cannot use them indiscriminately in a chronic hemodialysis patient population.

With third generation assays 11 patients (18.3%) changed their classification according to KDIGO guidelines, which will result in a change of treatment.

**KEYWORDS:** PTH - assays - hemodialysis - KDIGO

## INTRODUCCION

La determinación de PTH realizada rutinariamente ayuda a los nefrólogos al diagnóstico, tratamiento y monitoreo de pacientes con enfermedad renal crónica con alteraciones del metabolismo mineral y óseo. El rango recomendado de PTH por las guías KDIGO para pacientes en diálisis es entre 2 y 9 veces el límite superior del valor de referencia del ensayo de PTH<sup>1</sup>. Los ensayos de 2<sup>da</sup> generación denominados ensayos de PTH intacta no solo miden la molécula entera de PTH (PTH<sup>1-84</sup> sino también grandes fragmentos carboxilo terminal truncados en el extremo amino terminal<sup>2</sup>, principalmente PTH<sup>7-84</sup>. Los ensayos de 3<sup>ra</sup> generación denominados ensayos de PTH biointacta en cambio solo miden PTH<sup>1-84</sup> y por lo tanto dan valores inferiores. El ensayo de Cobas Elecsys PTH<sup>1-84</sup> es un inmunoensayo de 3<sup>ra</sup> generación electroquimioluminiscente, automatizado de reciente aparición que es más específico que el de 2<sup>da</sup> generación. Para poder comenzar a utilizarlos debemos compararlos con los de 2<sup>da</sup> generación que son los que se utilizan actualmente en la práctica diaria y determinar que implicancia clínica tiene su utilización.

El objetivo del trabajo es comparar ensayos de PTH de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> generación en pacientes con función renal normal y en hemodializados crónicos y evaluar cambios en el intervalo de PTH recomendado por las guías KDIGO para IRC estadio 5 según se utilice un ensayo de PTH de

2° ó 3° generación .

## MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 60 pacientes hemodializados crónicos, edad promedio 60.9 años (rango: 24-88) y 40 pacientes con función renal normal, edad promedio 63.4 años (rango: 21-88). Se midió PTH de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> generación por un método electroquimioluminiscente en el equipo Elecsys 2010 (Roche Diagnostics) trazable al standard internacional 95/646 de la OMS. Las muestras se extrajeron con EDTA-K2, se centrifugaron inmediatamente y se procesaron dentro de las 4 horas de su extracción. Las creatininas fueron medidas por química seca en el autoanalizador Vitros 5600 (Jonhson & Jonhson).

Para la comparación de ensayos se utilizó regresión de Passing-Bablok y Bland-Altman, para determinar las diferencias entre los ensayos se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney

## RESULTADOS

La **tabla 1** muestra las medianas de creatinina siendo de 0.72 mg/dl para la población con función renal normal y de 5.95 mg/dl para los hemodializados crónicos. También muestra las medianas de PTH las cuales son de 193.3 y 137.1 pg/ml respectivamente para la 2da y 3ra generación en la población de hemodializados crónicos.

En la **Figura 1** se observa la recta de regresión obtenida por el método de Passing-Bablok comparando ambas generaciones de ensayos de PTH en el grupo de pacientes con función renal normal (**gráfico A**), en el que se obtuvo una pendiente de 0.87 y un coeficiente de correlación de 0.949 y el correspondiente al grupo de hemodializados crónicos (**gráfico B**) con una pendiente de 0.621 y un coeficiente de correlación de 0.988.

En la **Figura 2, gráficos C y D** se observa el análisis de Bland-Altman para el grupo de pacientes con función renal normal y hemodializados crónicos respectivamente.

En la población con función renal normal y valores de PTH dentro del rango normal no hubo diferencias significativas (11.3% promedio) entre ambos ensayos, en cambio, en la población de hemodializados crónicos con altos valores de PTH se obtuvo una diferencia promedio de 29.3% al comparar un ensayo de 2<sup>da</sup> contra uno de 3<sup>ra</sup> generación.

La **tabla 2** muestra la variación en el número de pacientes cuando se pasa de un método de 2<sup>da</sup> a uno de 3<sup>ra</sup> generación de acuerdo al intervalo de

PTH recomendado por las guías KDIGO para IRC estadio 5. Con los ensayos de 3<sup>ra</sup> generación 11 pacientes (18.3%) modificaron su clasificación.

**Tabla 1**

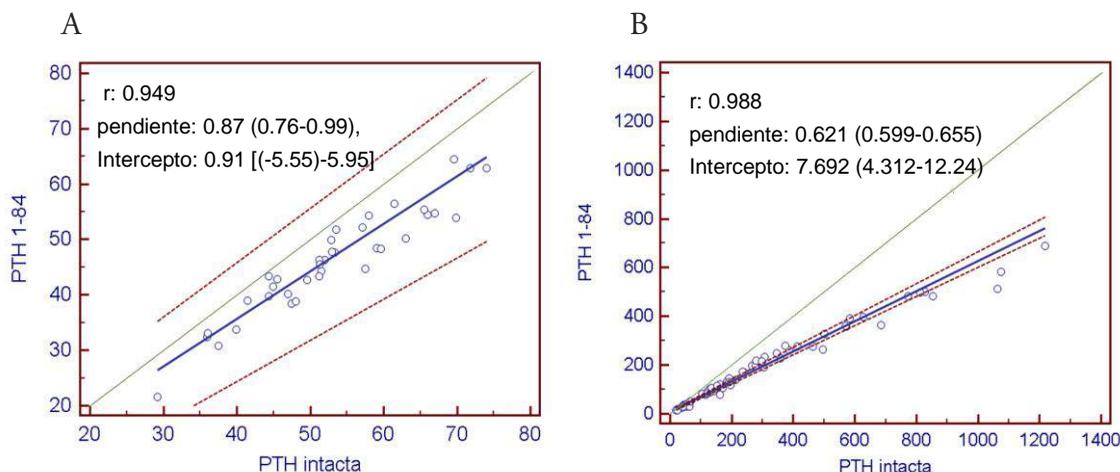
Determinaciones de PTH sérica por ensayos de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> generación en la población de hemodializados crónicos.

	Creatinina (mg/dl)	PTH 2 <sup>o</sup> gen (pg/ml)	PTH 3 <sup>o</sup> gen (pg/ml)
	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)
<b>Hemodializados (n=60)</b>	5.95 (2.02-14.5)	193.9* (19-1218)	137.1* (16-689)
<b>Función renal normal (n=40)</b>	0.72 (0.45-1.16)	51.8** (29-74)	45.6** (22-65)

\*p=0.045 \*\*p=0.017

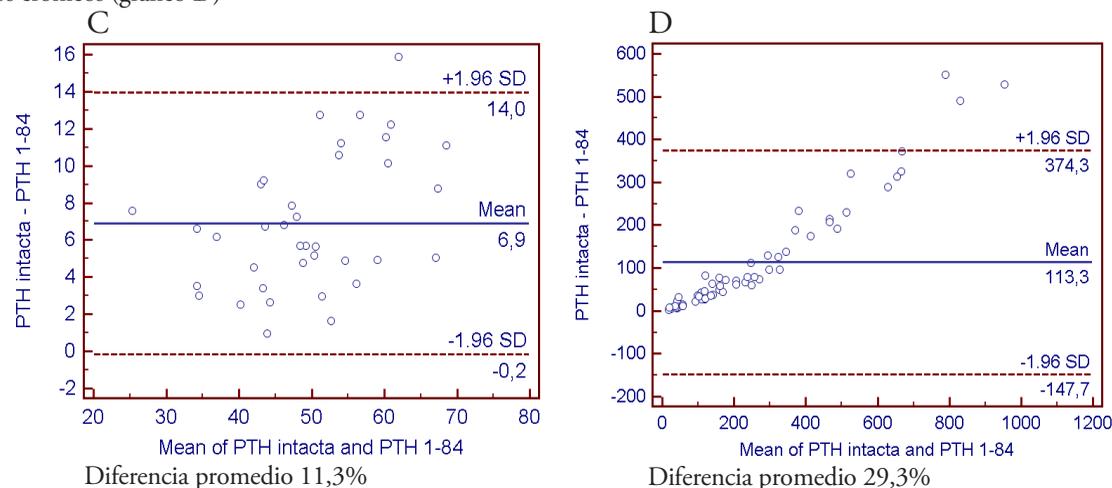
**Figura 1**

Comparación ambas generaciones de ensayos de PTH en el grupo de pacientes con función renal normal (grafico A) y en el grupo de hemodializados crónicos (gráfico B)



**Figura -**

Análisis de Bland-Altman para ambos ensayos de PTH en el grupo de pacientes con función renal normal (gráfico C) y hemodializados crónicos (gráfico D)



**Tabla 2**

Categorización de los pacientes hemodializados crónicos de acuerdo a intervalos de PTH recomendados por las guías KDIGO según el ensayo de PTH utilizado

PTH	Rango de referencia (pg/ml)	< 2 veces el límite superior de referencia	Entre 2 y 9 veces límite superior de referencia	> 9 veces el límite superior de referencia
2 <sup>da</sup> generación	15-65	< 130 pg/ml n=20	130-585 pg/ml n=31	> 585 pg/ml n=9
3 <sup>ra</sup> generación	15-56.9	< 114 pg/ml n=25	114-512 pg/ml n=32	< 512 pg/ml n=3

## DISCUSIÓN

La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos que se libera a circulación desde las glándulas paratiroides como molécula entera y como fragmentos de PTH. Los pacientes con enfermedad renal crónica pueden desarrollar hiperparatiroidismo secundario con aumento de sus valores a partir del estadio 3 de dicha enfermedad. El 100% de los fragmentos de PTH son eliminados por vía renal 3 por lo que en la enfermedad renal crónica aumentan en forma significativa. Los ensayos de 2<sup>da</sup> generación denominados ensayos de PTH intacta son los que se utilizan actualmente en la práctica diaria tienen una gran variabilidad interensayo 4 y miden no solo PTH (1-84) sino también grandes fragmentos carboxilos terminales truncados en el extremo amino terminal, principalmente PTH (7-84) 5, los cuales tienen efectos hipocalcémicos 6 uniéndose a un receptor distinto al de la PTH (1-84) 7. Los ensayos de 3<sup>ra</sup> generación denominados ensayos de PTH biointacta en cambio solo miden PTH (1-84) y por lo tanto son más específicos, dan valores menores y tienen menor variabilidad interensayo 8. Nosotros comparamos ambos ensayos de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> generación de un mismo proveedor que utiliza el mismo estándar internacional, la misma metodología, electroquimioluminiscencia, en las mismas condiciones preanalíticas y cuyos valores de referencia fueron obtenidos de la misma manera para conocer las diferencias obtenidas por el cambio de generación del ensayo en una población con función renal normal y en otra de hemodializados crónicos. En la población con función renal normal y valores

de PTH dentro del rango normal no hubo diferencias significativas entre ambos ensayos, en cambio, en la población de hemodializados crónicos con altos valores de PTH no resultó lo mismo utilizar un ensayo de 2<sup>da</sup> ó 3<sup>ra</sup> generación usando el mismo proveedor para ambas generaciones, estos resultados coinciden con los publicados por Tan 9 en el año 2013 donde comparando 4 ensayos de 2<sup>da</sup> generación (todos de distintos proveedores) con el mismo utilizado por nosotros de 3<sup>ra</sup> generación la diferencia promedio fue entre 29.7 a 66% semejante a la obtenida en nuestro trabajo. Utilizando los distintos valores de referencia 10 de cada ensayo, al cambiar de un ensayo de 2<sup>da</sup> generación a uno de 3<sup>ra</sup>, se produce un corrimiento en la cantidad de pacientes que caen en los distintos rangos de PTH según las guías KDIGO del año 2009 sobre el Metabolismo Mineral y Óseo en pacientes dializados crónicos, desde el rango de alto recambio a bajo recambio óseo modificando su clasificación lo que implicaría un cambio en el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2009; 113: S1-S130.
2. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barre' M, D'Amour P. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected

by intact parathyroid hormone assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 1: 3923-9.

3. Martin KJ, Hruska KA, Lewis J, Anderson C, Slatopolsky E. The renal handling of parathyroid hormone. Role of peritubular uptake and glomerular filtration. *J Clin Invest* 1977; 60: 808-14.

4. Souberbielle J, Boutten A, Carlier M. et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006; 70: 345-350.

5. Martin K, Akhtar I, Gonzalez EA. Parathyroid hormone: New Assays, New Receptors. *Semin Nephrol* 2004; 24: 3-9.

6. Huan J, Olgaard K, Nielsen L, Lewin E. Parathyroid hormone 7-84 induces hypocalcemia and inhibits the Parathyroid hormone 1-84 secretory response to hypocalcemia in rats with intact parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1923-1930.

7. Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR. Human PTH-(7-84) inhibits resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002; 143: 171-6.

8. Hecking M, Kainz A, Bielez B et al. Clinical evaluation of two novel bioactive PTH (1-84) assays in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 2012; 45: 1645-1651.

9. Tan K, Ong L, Sethi S, Saw S. Comparison of the Elecsys PTH(1-84) assay with four contemporary second generation intact PTH assays and association with other biomarkers in chronic kidney disease patients. *Clin Biochem* 2013; 46: 781-6.

10. Cavalier E, Delanaye P, Vranken L et al. Interpretation of serum PTH concentration with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1950-56.

---

Recibido en su forma original: 17 de diciembre de 2013

En su forma corregida: 9 de enero de 2014

Aceptación final: 26 de febrero de 2014

Alexis Muryan

Servicio de Laboratorio Central, Hospital Británico de Buenos Aires,  
Buenos Aires

e-mail: amuryan@gmail.com