

TRABAJO ORIGINAL

Valores de PTH en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos

PTH Levels in Patients Treated with Bisphosphonates

Saavedra MS¹, Bordallo CF¹, Teres RI¹, Vallina AM², Calcagno ML³

Sección Endocrinología Laboratorio Análisis Clínicos¹ y Servicio de Endocrinología², Centro Gallego de Buenos Aires. Cátedra de Matemática³, FFyB, UBA

RESUMEN

Se han cuestionado los rangos o valores de referencia (VR) de PTH definidos en sujetos en los cuales las causas de aumento en los niveles de PTH no hayan sido exhaustivamente excluidas: un VR óptimo debe coexistir con niveles de vitamina D adecuados. En este estudio analizamos el VR en mujeres post-menopáusicas, con niveles adecuados de 25(OH) D, bajo tratamiento con bifosfonatos orales. Éstos, por su mecanismo de acción, pueden producir disminución asintomática del calcio sérico y aumento secundario de PTH; por lo cual, el VR de 15 a 65 pg/ml, informado para la medición de PTH molécula intacta por electroquimioluminiscencia, podría no ser el adecuado para esta población en particular.

La edad media y la desviación estándar de los sujetos fue de $71,4 \pm 8,55$ años, con una media para 25(OH) D₃ de 37,3 ng/ml, calcio iónico: 4,9 mg/dl (VR: 4,3-5,3); calcio urinario: 110 mg/24 h (VR: 60-200); fósforo en suero: 3,6 mg% (VR: 2,5-4,5); fósforo en orina: 0,61 g/24hs (VR: 0,3-1,0), creatinina plasmática: 0,80 mg% (VR: 0,5-1,5) y un FG_e de 74 ml/min/1,73 m² (V corte >60). Para los βCTx la media obtenida fue 212 pg/ml, que refleja la acción antirresortiva de los bifosfonatos. El VR de PTH calculado para esta población, según las recomendaciones del CLSI C28-A3 fue de 26,2-87,7 ng/ml. De la regresión lineal múltiple ($r^2=0,14$) de la variable dependiente PTHi con las predictoras βCTx y creatinina, ajustadas por edad, los valores de PTHi dependieron de βCTx ($\beta = -0,024$; $p=0,022$) y de creatinina ($\beta = 22,294$; $p=0,040$).

Todos nuestros resultados ponen en evidencia que el aumento de los niveles de PTH en esta población se debería en parte al efecto de la terapia antirresortiva y así como del proceso de envejecimiento fisiológico natural.

Conclusión: El VR empleado para la población general no sería aplicable a las mujeres posmenopáusicas, con niveles suficientes de 25OHD₃, suplementadas con calcio, bajo tratamiento con bifosfonatos orales. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:62-69, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras claves: PTH, bifosfonatos, filtrado glomerular, βCTx, creatinina

ABSTRACT

PTH reference intervals (RI) defined in subjects in which the causes of increased levels of PTH have not been fully excluded have been questioned; an optimal RI must coexist with adequate vitamin D levels. In this study we analyzed the RI in post-menopausal women with adequate levels of 25 (OH) D, treated with oral bisphosphonates. Because of their mechanism of action, bisphosphonates may produce an asymptomatic decrease of serum calcium and an increase in PTH; therefore, the 15-65 pg/ml RI reported for intact PTH molecule measurement by electrochemiluminescence may not be suitable for this particular population.

The mean and standard deviation age of the subjects was 71.4 ± 8.55 years; mean for 25 (OH) D₃: 37.3 ng/ml; calcium ion: 4.9 mg/dl (RR 4.3-5.3); urinary calcium: 110 mg/24 hours (RR: 60-200); serum phosphorus: 3.6 mg% (RR: 2.5-4.5); urinary phosphorus: 0.61 g/24hs (RR:0.3-1.0); serum creatinine: 0.80 mg% (RR: 0.5-1.5) and eGFR of 74 min/ml/1.73m² (cut off > 60). βCTx for the average obtained was 212 pg/ml, reflecting the antiresorptive action of bisphosphonates. The RI calculated for PTH in this population, with the method recommended by the CLSI C28-A3, was 26.2 to 87.7 ng/ml. By multiple linear regression ($r^2 = 0.14$) of the dependent variable

PTH with the predictors β CTx and creatinine, adjusted for age, PTH values depended on β CTx ($\beta = -0.024$, p-value = 0.022) and creatinine ($\beta = 22.294$, p-value = 0.040). Our results demonstrate the increase in PTH levels would be due to the effect of antiresorptive therapy and the natural physiological aging process.

Conclusion: The RI used for the general population would not be applicable to postmenopausal women with sufficient levels of 25OHD₃, supplemented with calcium, treated with oral bisphosphonates. **Rev Argent Endocrinol Metab** 49:62-69, 2012

No financial conflicts of interest exist.

Key words: PTH, bisphosphonates, glomerular filtration, β CTx, creatinine

INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos más conflictivos de la Bioquímica Clínica es informar e interpretar los resultados obtenidos en el laboratorio en el contexto de valores de referencia adecuados, porque de ello dependerá un diagnóstico y/o un manejo terapéutico correcto.

En muchas ocasiones los valores de referencia informados por los laboratorios no se ajustan a los individuos que se evalúan sino que son los sugeridos por los fabricantes y/o la bibliografía. Estos valores de referencia obedecen a las características propias de la población seleccionada: (sexo, edad, etnia, condiciones socioculturales, estado de salud, medicación, entre otros) y son específicos de la metodología empleada.

En el caso de la PTH se han cuestionado los rangos de referencia definidos en sujetos en los cuales las causas de aumento en los niveles de PTH no hayan sido exhaustivamente excluidas. La causa más frecuente de un hiperparatiroidismo secundario es la insuficiencia de vitamina D, la cual es muy común en la población general. La inclusión de sujetos con niveles bajos de vitamina D en la población de referencia podría ampliar el rango de referencia e incrementar el límite superior. A pesar de la controversia entre algunos autores⁽¹⁻³⁾, Souberbielle y col. informaron que al excluir en la población de referencia los sujetos con niveles de vitamina D menores de 12 ng/ml (< 30 nmol/l), el límite superior del rango de referencia disminuye un 25 %⁽⁴⁾.

En el Workshop Internacional de Diagnóstico de Hiperparatiroidismo Primario Asintomático, del año 2009, se concluyó que un rango de referencia de PTH óptimo debe coexistir con niveles de vitamina D adecuados y que, además, debería analizarse la conveniencia de que fuera estratificado por edad, sexo, etnia, tasa de filtrado glomerular e inclusive por el índice de masa corporal (IMC)⁽⁵⁾.

En nuestro hospital nos encontramos ante la situación de que la medición de PTH es solicitada habitualmente en la evaluación del metabolismo

fosfocálcico a mujeres posmenopáusicas bajo tratamiento con bifosfonatos orales, muchas de ellas añosas, con otras enfermedades crónicas asociadas. Los bifosfonatos, en razón de su mecanismo de acción, pueden producir disminución asintomática del calcio sérico y por ende aumento de PTH. Este grupo de pacientes representa más del 90 % de los sujetos evaluados por nuestro laboratorio, por lo cual el valor de referencia informado por nosotros para la medición de PTH molécula intacta, por electroquimiluminiscencia (EQLIA) de 15 a 65 pg/ml podría no ser el adecuado para esta población en particular.

Diseño del estudio: estudio retrospectivo, transversal.

OBJETIVO

Definir un rango de PTH en mujeres posmenopáusicas, con niveles suficientes de 25OH vitamina D₃, bajo tratamiento con bifosfonatos, y verificar la aplicabilidad o no del rango de referencia empleado para la población general de PTH molécula intacta (PTH_i) medida por EQLIA.

MATERIALES Y MÉTODOS

A partir de nuestra base de datos de 2721 pacientes de ambos sexos en el período de agosto de 2008 a abril de 2011, seleccionamos a 120 mujeres mayores de 50 años, posmenopáusicas, a las cuales se les había solicitado la medición de PTH junto a la de 25OH vitamina D₃ (25OHD₃), calcio iónico, calciuria de 24 h, fosfatemia, fosfaturia de 24 h, urea, creatinina y algún marcador de sérico de recambio óseo, β cross-laps (β CTx) (telopéptido β C-terminal del colágeno tipo I), osteocalcina (OT) y/o fosfatasa alcalina total (FAL). Solo fueron incluidas aquellas mujeres con niveles adecuados de 25OHD₃ y marcadores óseos en rango de mujeres premenopausia

(VM \pm 2SD) y creatinina normal ($<1,2$ mg%). Se excluyeron aquéllas con hiperparatiroidismo primario, patología oncológica, otras anomalías en la homeostasis de calcio, insuficiencia renal crónica, toma de diuréticos del tipo de las tiazidas, litio y anticonvulsivantes. No se excluyeron las pacientes con las patologías crónicas más frecuentes en nuestra población: enfermedad tiroidea, diabetes, dado que la mayoría de las pacientes seleccionadas provenían del servicio de endocrinología de nuestra institución, y al momento de su evaluación todas ellas estaban endocrina y metabólicamente compensadas.

Las muestras fueron obtenidas por punción venosa post ayuno nocturno; en todos los casos la extracción se realizó entre las 8,00 y 10,00 am. Para medición de PTH, 25(OH)D₃, β CTx y OT en plasma, la sangre es recogida en tubos con EDTA tripotásico BD Vacutainer®, centrifugada de inmediato y conservada a -20 °C hasta el momento de su procesamiento por EQLIA, en un autoanalizador Elecsys 2010, Roche Diagnostic®. Para los demás parámetros evaluados se siguieron los procedimientos habituales en química clínica y se procesaron en el día de la extracción (autoanalizador Modular, Roche Diagnostic®).

Todas las pacientes seleccionadas recibían vitamina D3 como suplemento, en toma mensual o diaria, estaban suplementadas con calcio ya sea con aporte dietario (lácteos) o con suplementos farmacológicos, y medicadas con bifosfonatos orales o suspendidos no más de seis meses al momento de ser incluidas en el estudio. Solo se incluyeron aquellas pacientes que habiendo suspendido los bifosfonatos

orales (n=18), tenían valores de β CTx en el rango de las mujeres premenopáusicas.

Se estimó el filtrado glomerular (FG_e) por la fórmula abreviada derivada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁽⁶⁾.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se efectuó un análisis exploratorio de las variables, y se informan la media y la desviación estándar. La normalidad de las variables se evaluó mediante el test de Shapiro-Wilk. Para medir asociación entre variables continuas se calcularon los coeficientes de correlación por rangos de Spearman y se evaluó la hipótesis del coeficiente de correlación igual a cero. Para comparar valores de la variable PTH entre dos grupos se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney. Se calcularon los límites de referencia de la PTHi mediante el método no paramétrico recomendado por el CLSI en 2008 en el documento C28-A3. Se aplicó el método de regresión lineal múltiple para establecer la relación entre PTHi y la Creatinina y el β CTx, ajustado por edad.

Se utilizó el software SPSS 18,0 (Ch, Illinois), y MedCalc Version 12.1.4.0 (1993-2011). En todos los casos se consideró significativa toda probabilidad de error de tipo I menor que 5 %.

RESULTADOS

Las características de nuestra población se detallan en la Tabla I. El promedio y desviación estándar

TABLA I. Características de la población seleccionada

	VR	N	Media	SD	Mediana	2,5 - 97,5 P
EDAD	-	120	71,4	8,55	72,0	53,0 - 87,0
PTH (pg/ml)	15 - 65	120	53,8	16,45	50,7	26,2 - 87,7
Vit D3 (ng/ml)	> 30,0	120	37,3	8,39	34,4	29,4 - 59,7
Ca iónico (mg/dl)	4,3 - 5,3	120	4,9	0,18	4,9	4,5 - 5,3
Ca urinario (mg/24 h)	60 - 200	120	110,7	46,51	111,5	25,5 - 197,0
Fósforo sérico (mg%)	2,5 - 4,5	120	3,6	0,45	3,6	2,7 - 4,6
Fósforo urinario (gr/24 h)	0,3 - 1,0	120	0,61	0,199	0,58	0,3 - 1,0
Creatinina (mg%)	0,5 - 1,5	120	0,80	0,140	0,80	0,5 - 1,1
FG _e mdrd (min/ml/1,73m ²)	> 60	120	74,0	16,62	70,5	48,3 - 118,4
BCTx pg/ml (VM \pm 2SD)	299 \pm 274	102	212	142,3	170,5	70 - 543,4
	556 \pm 452*					
Osteocalcina (ng/ml)	11 - 43	97	18,0	5,6	17,0	9,9 - 30,6
	15 - 46*					
Fosfatasa alcalina (U/L)	< 240	19	162,0	36,9	151,0	108,0 - 242,0

* VR para mujeres posmenopáusicas.

de edad fue de $71,4 \pm 8,55$ años, con niveles adecuados de $25(\text{OH})\text{D}_3$: media de 37,3 ng/ml, calcio iónico: 4,9 mg/dl (VR: 4,3-5,3); calcio urinario de 110 mg/24 h (VR: 60-200); fósforo en suero: 3,6 mg% (VR: 2,5-4,5); fósforo en orina: 0,61 g/24 h (VR: 0,3-1,0), creatinina plasmática: 0,80 mg% (VR: 0,5-1,5) y un FG_e de 74 min/ml/1,73 m² (V corte >60). De las 120 pacientes, a 109 se les midió los βCTx ; la media obtenida fue de 212 pg/ml, inferior a la media de población premenopáusica (299 pg/ml), reflejando la acción antirresortiva de los bisfosfonatos. Tanto OT como la FAL total fueron normales.

El rango de valores de referencia de PTHi calculado para esta población, según el método no paramétrico recomendado por el CLSI C28-A3⁷, fue de 26,2-87,7 ng/ml. (Fig. 1). Se aplicó el método no paramétrico debido a que el p-valor del test de Shapiro-Wilk para la variable PTHi fue de 0,038. Cuando se consideraron las pacientes que no habían suspendido el bifosfonato, los límites calculados con el mismo método fueron de 23,0 – 87,7 ng/ml. Además se compararon los valores de PTH entre las pacientes que aún tomaban bifosfonatos y las que lo habían suspendido, se encontró que la mediana de las pacientes con bifosfonatos era de 53,7 con un rango de (23,1-106,6); y en las pacientes que habían suspendido el bifosfonato, una mediana de 44,6 con un rango (22,5-68,9); la diferencia fue significativa con una $P=0,012$.

En la Tabla 2 se describen los coeficientes de correlación hallados entre PTHi con la edad, $25(\text{OH})\text{D}_3$, βCTx , OT, calcio iónico y urinario, creatinina y FG_e .

Se halló correlación negativa significativa entre PTH y βCTx ($r = -0,228$; p-valor = 0,006) (Fig. 2); no se detectó correlación de PTH con la edad (Fig. 4a) ($r = 0,158$; p-valor = 0,085) ni con la creatinina en suero ($r = 0,199$; p-valor = 0,071), pero sí con el FG_e ($r = -0,203$; p-valor = 0,02896) (Fig. 3).

Además, la edad correlacionó negativamente con el FG_e ($r = -0,294$ p-valor = 0,001) y positivamente con la creatinina ($r = 0,223$, p-valor = 0,014) (Fig 4c, 4b)

De la regresión lineal múltiple ($r^2=0,14$) de la variable dependiente PTHi con las predictoras βCTx y creatinina, ajustadas por edad, los valores de PTHi dependieron de βCTx (coeficiente $\beta=-0,024$; p-valor=0,022) y de la creatinina ($\beta=22,294$; p-valor=0,040).

Todos nuestros resultados ponen en evidencia que el aumento de los niveles de PTH en esta población se debería en parte al efecto de la terapia antirresortiva (descenso de βCTx) y del proceso de envejecimiento fisiológico natural.

DISCUSIÓN

Para el análisis del efecto de los bifosfonatos orales sobre el valor de PTH, seleccionamos una población con estrictos criterios de inclusión para minimizar las posibles causas de aumento de los niveles de PTH: hipovitaminosis D, alteraciones en la homeostasis del calcio, insuficiencia renal, entre otras. Por ello las pacientes no solo tenían niveles suficientes de $25(\text{OH})\text{D}_3$, sino además todas estaban suplementadas únicamente con Vitamina D3. En nuestra experiencia, al igual que algunos autores⁽⁸⁾ observamos una mayor disminución de los niveles de PTH en los pacientes medicados con Vitamina D3 que en aquellos medicados con D2. Un valor de corte de 30 ng/ml es el aceptado como nivel de suficiencia, definido como el valor por el cual los niveles de PTH se independizan de los de $25(\text{OH})\text{D}_3$, alcanzando una meseta⁽⁹⁻¹¹⁾. Nosotros utilizamos, en este estudio, un valor de corte para $25(\text{OH})\text{D}_3$ de 29,0 ng/ml teniendo en cuenta nuestro error analítico ($\text{CV} < 8\%$); la falta de correlación hallada entre PTHi y la $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,043$; p-valor= 0,641) valida este valor de corte.

TABLA II. Relación de la PTHi con los parámetros evaluados. Coeficientes de correlación de Pearson, solo se halló correlación de los valores de PTHi con los niveles de BCTx y con la tasa de FG_e .

	BCTx	Ca I	Ca U	Creatinina	Edad	FG_e	OT	$25(\text{OH})\text{D}_3$
PTH								
Coef. correlación	-0,228	0,00142	-0,0946	0,166	0,158	-0,199	-0,097	-0,0427
p	0,006	0,9876	0,3019	0,071	0,085	0,02986	0,3417	0,6414
n	102	120	120	120	120	120	97	120

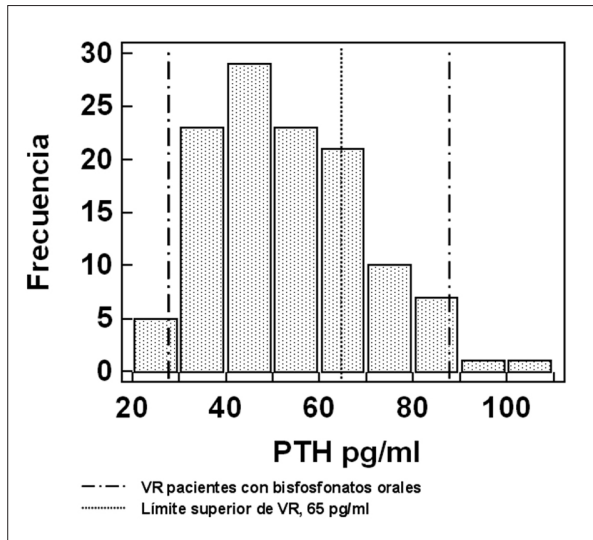


Figura 1. Distribución de frecuencia de los valores de PTH. Se destaca el rango de referencia de PTH hallado en esta población 26,2 - 87,7 pg/ml.

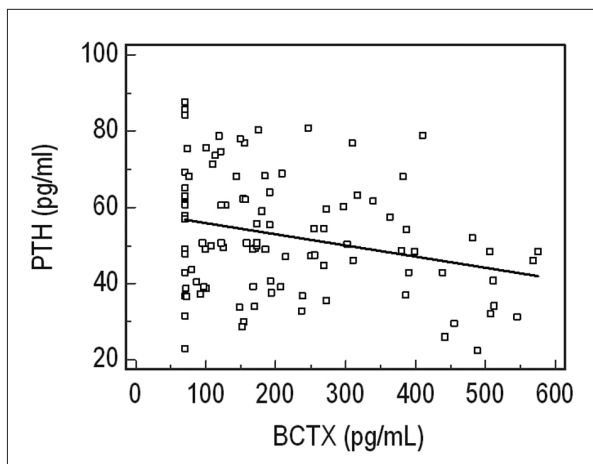


Figura 2. Relación PTH y BCTx. Se observa un aumento de los valores de PTHi asociado a un descenso de los niveles de BCTx (Coeficiente de correlación de Pearson $r = -0,228$; $p = 0,006$ para $n = 102$)

El VR hallado para PTHi en esta población de 26,2 - 87,7 ng/ml, presentó un corrimiento a la derecha respecto al VR informado habitualmente (15-65 pg/ml), con lo cual el 23,3 % de estas pacientes tienen valores por encima del límite superior versus el 2,5 % esperado por ser un intervalo de referencia del 95 % (Fig. 1). Por nuestros resultados, este aumento de los niveles de PTH se debería al efecto de la terapia antirresortiva y al proceso de envejecimiento fisiológico natural.

El descenso de los niveles de β CTx, claramente reflejan el efecto antirresortivo de los bifosfona-

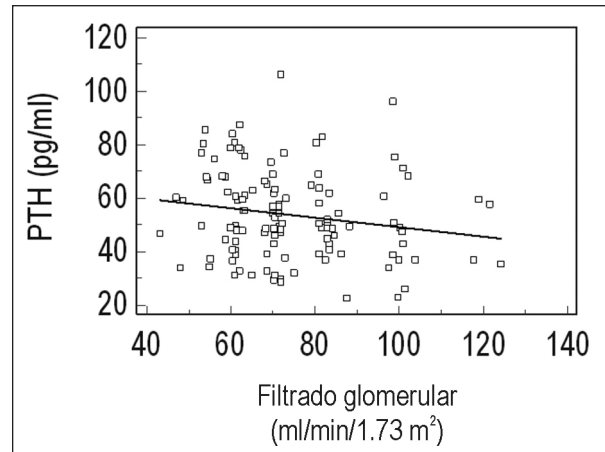


Figura 3. Relación PTHi y tasa de Filtrado glomerular. Se observa un aumento de los valores de PTHi asociado a un descenso moderado de la tasa de filtrado glomerular estimado. (Coef. correlación de Pearson $r = -0,199$; $p = 0,02896$) para $n = 120$).

tos. En nuestros informes de resultados, el valor de referencia para β CTx lo expresamos no como un rango sino como la media de una población de referencia premenopáusia (estudio OFELY)⁽¹²⁾ más 2DS (299 ± 274 pg/ml), considerando valores aumentados aquellos por encima de los 2DS. La media de la población seleccionada (212 pg/ml) resultó menor que la del VR (299 pg/ml); el 50 % de las mujeres tuvo valores menores a 170 pg/ml; el 25 %, menor a 95 pg/ml y el 10 %, por debajo de la sensibilidad funcional del inmunoensayo, menor de 70 pg/ml.

La correlación hallada entre β CTx y PTHi ($r = -0,228$; p -valor = 0,006) fue de la misma magnitud que la correlación negativa entre PTH y 25(OH)D descrita en varios estudios (0,20-0,30)⁽¹³⁻²⁰⁾. En algunos casos, la relación entre PTH y 25(OH)D podría ser mayor solo cuando se limita el análisis únicamente a valores más bajos de 25(OH)D y cuando se controlan otras variables como la creatinina en suero⁽²¹⁾.

Los bifosfonatos utilizados actualmente tienen una extraordinaria avidez por los cationes bivalentes como el Ca^{++} , son rápidamente captados, desde el torrente sanguíneo, por las superficies mineralizadas sometidas a resorción por los osteoclastos⁽²²⁾. Son potentes inhibidores de la resorción ósea y, como consecuencia de ello, pueden provocar un descenso de los niveles circulantes de calcio, sobre todo si se alcanzan altas concentraciones rápidamente, como ocurre con su administración intravenosa. La incidencia de

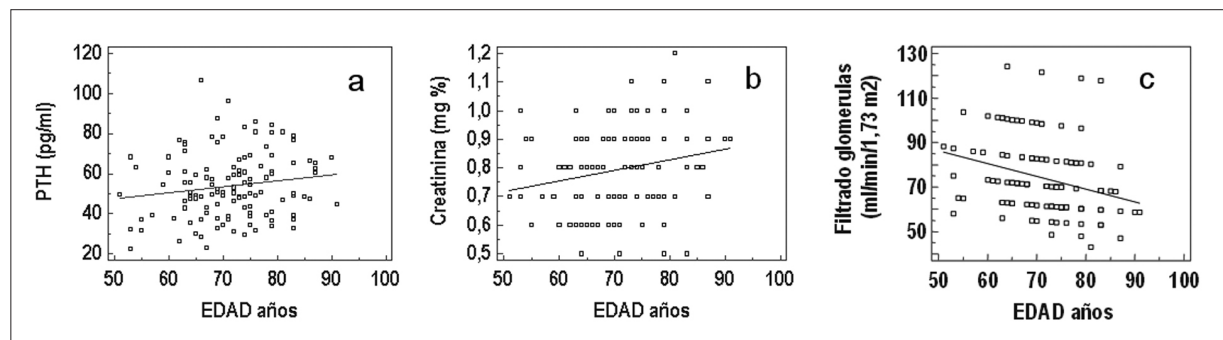


Figura 4. Efecto de la edad en los niveles de PTHi, Creatinina, y tasa de Filtrado glomerular. No se observó aumento significativo de la PTHi en el rango de edad de los sujetos analizados ($r = 0,158$; $p = 0,085$), pero sí un aumento significativo de la Creatinina ($r = 0,223$, $p = 0,014$) y descenso altamente significativo de la tasa de Filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD ($r = -0,294$ $p = 0,001$) atribuible a un proceso de envejecimiento fisiológico natural.

hipocalcemia sintomática, sobre todo en dosis e indicaciones oncológicas, es frecuente en los pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos⁽²³⁾, incluso si se realiza una adecuada administración profiláctica de calcio y vitamina D⁽²⁴⁾. Este efecto adverso es más frecuente en pacientes con factores de riesgo, como hipoparatiroidismo previo, deficiencia de vitamina D e insuficiencia renal. En pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales, la hipocalcemia es rara y se puede observar semanas después del inicio de la terapia^(25,26). Dado que, como mecanismo compensador, se produce un aumento de la secreción de PTH, que podría disminuir los efectos del bifosfonato sobre el hueso, se debe asegurar un adecuado consumo de calcio y normalizar los niveles, o corregir el déficit de vitamina D, en todos los pacientes, antes y durante el tratamiento.

En nuestro estudio estos factores se tuvieron en cuenta; sin embargo, se vio el impacto de los bifosfonatos en los valores de PTHi. Quizás este hallazgo podría atribuirse al tiempo de tratamiento, ya que muchas de las mujeres tienen valores bajos y en algunos casos suprimidos de β CTx.

Otra causa que analizamos fue la disminución de la tasa de FG asociada con la edad, ya que nuestra población fue añosa ($71,4 \pm 8,55$ años), aunque solo el 10 % de las mujeres tuvo un descenso moderado del FGe, menor a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La función renal lentamente disminuye en el envejecimiento, y estudios poblacionales muestran un gradual descenso del filtrado glomerular asociado con un progresivo aumento de la PTH sérica con la edad^(21,27) similar al hallado por nosotros. La estimación del FG por la ecuación MDRD tiene sus limitaciones: depende del método de medición de

creatinina, debe ser un método estandarizado; en su desarrollo no se incluyó población sana, no es aplicable a individuos mayores de 70 años, y subestima el FG alrededor de un 20 % en personas sanas. Pero a pesar de todo es recomendada por las guías de práctica clínica NFK K/DOQI (National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative) (www.kidney.org) como herramienta de “screening” de la función renal en población general; y en cada individuo el FGe debe ser interpretado en su contexto clínico^(28,29).

Al momento de hacer el análisis de regresión múltiple optamos por no incluir el FGe como variable predictiva debido a sus limitaciones, fundamentalmente la edad de nuestras pacientes, pero sí la creatinina sérica que también había mostrado correlación positiva con la edad y el β CTx. Este análisis fue usado para identificar qué factores predeterminaron el valor de PTH en esta población en particular: éstos fueron los niveles de β CTx y creatinina ajustados por edad. Otros autores analizaron qué factores debían tenerse en cuenta para determinar el rango de referencia para PTH en individuos sanos. Aloia y col.⁽¹⁾, en 503 mujeres sanas de razas afroamericanas y blancas de 20 a 80 años con normocalcemia, hallaron que los valores de PTH estaban influenciados por la raza, los niveles de 25(OH)D, la edad avanzada, la creatinina sérica, la ingesta diaria de calcio y la obesidad. Para determinar el intervalo de referencia de PTH, un grupo danés⁽³⁰⁾ estudió a 2316 pacientes entre 17 y 84 años, hallando una relación positiva de PTHi con la edad, IMC, peso corporal; e inversamente asociada con ingesta diaria de calcio, niveles de 25(OH)D y tabaquismo; todas estas variables solo

pudieron explicar el 16 % de la variabilidad de los niveles plasmáticos de PTH.

En otro estudio reciente⁽³¹⁾, en el cual medían PTH por el mismo método empleado por nosotros, en 222 mujeres sanas hallaron que el calcio, los niveles de 25(OH)D y la edad eran predictores independientes del valor de PTH. Esos factores fueron tenidos en cuenta en nuestro estudio y no afectaron al valor de PTH; por supuesto que la variable edad no es un factor modificable.

Conclusiones: El rango de referencia empleado para la población general de PTH molécula intacta (PTH_i) medida por EQLIA no sería aplicable a las mujeres posmenopáusicas, con niveles suficientes de 25OH vitamina D₃, suplementadas con calcio, bajo tratamiento con bifosfonatos. El 23,3 % de las pacientes tuvo valores de PTH por encima del límite superior, y ese aumento se debería a la hipocalcemia asintomática por efecto de los bifosfonatos orales. Muchos de los efectos adversos de los bifosfonatos orales se deberían a la susceptibilidad individual de las pacientes, y quizás potencialmente asociados a la excesiva supresión de los marcadores de resorción ósea⁽³²⁾, por lo cual no descartamos que el corrimiento en el VR hallado se deba a ello.

Queda por discutir si deberíamos o no incorporarlo en el informe del laboratorio, ya que si no se informara los valores de PTH en el contexto del VR adecuados llevaría a sospechar de otras causas o etiologías de aumento de PTH como en el hiperparatiroidismo sin síntomas y/o signos de hipercalcemia que para algunos autores constituye un nuevo fenotipo clínico de un estadio temprano del hiperparatiroidismo primario⁽³³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Aloia JF, Feuerman M, Yeh JK.** Reference range for serum parathyroid hormone. *Endocrine practice* 12:37-144, 2006
2. **Vieth R, Ladak Y, Walfish PG.** Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:185.191, 2003
3. **Glendenning P, Vasikaran SD.** Vitamin D status and redefining serum PTH reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:946-947, 2002
4. **Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, Baulieu EE.** Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:3086-3090, 2001
5. **Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, Suhaker Rao D, Rubin MR, Goltzman D, Silverberg SJ, Marx SJ, Mosekilde L, Bouillon R, Lewiecki EM.** Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:340-350, 2009
6. **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.** A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 130:461-70, 1999.
7. **CLSI Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition.** CLSI document C28-A3. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008
8. **Saavedra MS, Bordallo CA, Vallina AM, Calvo P, Teres RI.** Medición de vitamina D por electroquimioluminiscencia. Nuestra experiencia en la evaluación del estatus vitamínico en mujeres arias. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 46 (suplem):107, 2009
9. **Heaney R, Dowell M, Hale C, Bendich A.** Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 22:142-146, 2003
10. **Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, Orav E, Dawson-Hughes B.** Positive association between 25(OH) D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 16:634-639, 2004
11. **Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick M, Lips P, Meunier P, Vieth R.** Estimates of optimal vitamin D Status. *Osteoporosis Int.* 16:713-716, 2005
12. **Garnero P, Olivier Borel O, Delmas PD.** Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in Osteoporosis. *Clin Chem.* 47:4694-702, 2001
13. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Herberg S, Meunier PJ.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int.* 7:439-443, 1997
14. **Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, Rubertus A, van der Vijgh WJF, Netelenbos JC.** Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and elderly control subjects. *Am J Clin Nutr.* 46:1005-1010, 1987
15. **Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos JC, Hackeng WHL, Delmas PD, van der Vijgh WJF.** The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 67:644-650, 1988
16. **Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM.** Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res.* 10:1177-1184, 1995
17. **Chapuy MC, Chapuy P, Meunier PJ.** Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 46:324-328, 1987

18. **Garnero P, Elizabeth Sornay-Rendu E, Chapuy Mc And, Delmas PD.** Increased Bone Turnover in Late Postmenopausal Women Is a Major Determinant of Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 11:337-349, 1996.
19. **Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallenger JC.** Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:436-446, 2011
20. **Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G.** The Relationship Between Serum 25(OH) D and Parathyroid Hormone Levels. *The American Journal of Medicine* 124:1165-1170; 2011
21. **Lips Paul.** Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews* 22:477-501, 2001
22. **Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ.** Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* 12:6222-30, 2006
23. **Chennuru S, Koduri J, Bauman MA.** Risk factors for symptomatic hypocalcemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J.* 38:635-7, 2008.
24. **Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, Gullo G, Scorsetti M, Navarra P, Tancioni F, Berlusconi M, Giordano L, Santoro A.** High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Oncologist* 14:548-56, 2009
25. **Schussheim DH, Jacobs TP, Silverberg SJ.** Hypocalcemia associated with alendronate. *Ann Intern Med.* 130:329, 1999
26. **Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M.** A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.* 27:635-42, 2009
27. **Marcus R, Madvig P, Young G.** Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 58:223-230, 1984
28. **Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Lacobson SJ, Cosio F.** Using Serum Creatinine to Estimate Glomerular Filtración Rate: Accuracy in Good Health and Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med.* 141:929-937, 2004
29. **Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson G, Rahman M, Deysler AE, Zhang Y.** Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population. *Clin Epidemiol.* 48:2749-2757, 2007
30. **Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L.** Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clinical Endocrinology* 74:37-43, 2011
31. **Harvey A, Hu M, Gupta M, Butler R, Mitchell J, Berber E, Siperstein A, Milas M.** A New, Vitamin D Based, Multidimensional Nomogram for the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 18(2):124-31, 2012
32. **Odvina CV, Zerwekh JE, Sudhaker Rao D, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY.** Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:1294-1301, 2005
33. **Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ.** Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:3001-3005, 2007