

Estudio primario

Medwave 2014 Sep;14(8):e6014 doi: 10.5867/medwave.2014.08.6014

Estudio de exactitud diagnóstica que compara fosfatasa alcalina total con paratohormona intacta 1-84 para el diagnóstico de osteodistrofia renal de alto recambio en la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

Diagnostic accuracy study comparing total alkaline phosphatase with intact parathyroid hormone 1-84 for the diagnosis of high turnover renal osteodystrophy in chronic renal failure on hemodialysis

Autores: Andrés Marcelo Rojas González^(1,3), Marcela Opazo Valenzuela⁽³⁾, Sergio Muñoz Navarro⁽²⁾

Filiación:

⁽¹⁾Universidad San Sebastián, Chile

⁽²⁾Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

⁽³⁾Hospital Puerto Montt, Chile

E-mail: andresirjillo@gmail.com

Citación: Rojas AM, Opazo M, Muñoz S. Diagnostic accuracy study comparing total alkaline phosphatase with intact parathyroid hormone 1-84 for the diagnosis of high turnover renal osteodystrophy in chronic renal failure on hemodialysis. *Medwave* 2014 Sep;14(8):e6014 doi: 10.5867/medwave.2014.08.6014

Fecha de envío: 23/6/2014

Fecha de aceptación: 15/8/2014

Fecha de publicación: 3/9/2014

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por tres pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: alkaline phosphatase, parathyroid hormone, sensitivity, specificity, chronic renal insufficiency, renal osteodystrophy

Resumen

INTRODUCCIÓN

La osteodistrofia renal de alto recambio es una complicación altamente prevalente en pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo, determinando dolor importante y morbimortalidad importante asociada a fracturas. El patrón de referencia para su diagnóstico es mediante biopsia ósea. Sin embargo, su pesquisa es mediante la elevación de paratohormona intacta 1-84 (iPTH 1-84) y otros marcadores más inespecíficos como fosfatasa alcalina total (FAT).

OBJETIVOS

Determinar las propiedades diagnósticas (curva ROC, valores predictivos y *likelihood ratios*) de paratohormona intacta 1-84 y fosfatasa alcalina total para la sospecha de osteodistrofia renal de alto recambio.

MÉTODOS

Estudio de exactitud diagnóstica tomando muestra de pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo, clasificándolos según resultado de biopsia ósea y evaluando resultados de test diagnóstico señalados así como variables descriptivas de interés.

RESULTADOS

De los 188 pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo, 36 presentaron osteodistrofia renal de alto recambio confirmada por biopsia (19,15%). La edad promedio fue de 50,2 años en el grupo con biopsia y 53,4 en el grupo sin biopsia ($p=0,2385$); la mayoría fueron hombres (63,8%) y diabéticos 80,5%. El tiempo promedio en diálisis fue de 5,02 años para el grupo con biopsia y 2,61 para el grupo sin biopsia ($p<0,001$). Kt/V promedio 1,44 en el grupo con biopsia y 1,40 en el grupo sin biopsia ($p=0,5354$). Fosfatasa alcalina total promedio 398,02 UI/L en grupo con osteodistrofia renal de alto recambio versus 141,76 UI/L en grupo sin osteodistrofia renal de alto recambio ($p<0,001$). El mejor valor de corte para fosfatasa alcalina total fue de $\geq 300 - 350$ UI/L, determinando probabilidad post test de osteodistrofia renal de alto recambio cercana a 80% con test positivo y de 15 a 20% en caso de resultado negativo. La paratohormona intacta 1-84 promedio fue 1248,01 pg/ml en grupo con osteodistrofia renal de alto recambio versus 350,76 pg/ml en grupo sin osteodistrofia renal de alto recambio ($p<0,001$). El valor de corte de referencia para paratohormona intacta 1-84 ≥ 300 pg/ml se asoció a una probabilidad post test de osteodistrofia renal de alto recambio de 30% y mal rendimiento en general. El mejor valor de corte fue de ≥ 600 pg/ml con probabilidad post test de osteodistrofia renal de alto recambio del 70% con test positivo y menor a 5% con test negativo.

CONCLUSIONES

Ambos marcadores estudiados muestran correlación con los hallazgos de biopsias óseas. La elevación de fosfatasa alcalina total detecta presencia de osteodistrofia renal de alto recambio en pacientes seleccionados, pero no la descarta. En rendimiento es inferior a la paratohormona intacta 1-84 como test de tamizaje.

Abstract

INTRODUCTION

High turnover renal osteodystrophy (HTRO) is a highly prevalent complication in patients with chronic kidney disease and mineral bone disease (CKD-MBD), causing pain and significant fracture-associated morbidity and mortality. The diagnostic gold standard test is bone biopsy but there are other, more widely available screening tests such as 1-84 intact parathormone (1-84 iPTH) and nonspecific markers such as total alkaline phosphatase (tALP).

PURPOSE

To determine the diagnostic value (ROC curve, predictive values and likelihood ratios) of 1-84 iPTH and tALP for HTRO screening.

METHODS

A diagnostic accuracy study was performed on a sample of CKD-MDB patients, grouping them according to bone biopsy results and analyzing the results of the diagnostic tests as descriptive variables.

RESULTS

The study group comprised 188 patients with CKD-MDB, 36 of which had biopsy-confirmed HTRO (19.15%). The average age was 50.2 years in the biopsy group, and 53.4 years in the non-biopsy group ($p=0.2385$), most were male (63.8%) and diabetic (80.5%). The mean time in dialysis was 5.02 years in the biopsy group, and 2.61 years for the non-biopsy group ($p<0.001$). The mean Kt/V was 1.44 in the biopsy group, and 1.40 in the non-biopsy group ($p=0.5354$). The mean tALP was 398.02 IU/L in the group with HTRO versus 141.76 IU/L in the group without HTRO ($p<0.001$). The best cut-off value for tALP was $\geq 300-350$ IU/L with a near 80% post-test probability, but also with a 15-20% probability for HTRO if the test is negative. The mean 1-84 iPTH was 1248.01 pg/ml in the group with HTRO versus 350.76 pg/ml in the group without HTRO ($p<0.001$). The 1-84 iPTH cut-off reference value of ≥ 300 pg/ml was associated with a post-test probability of 30% for HTRO diagnosis and had a lower overall performance. The best cut-off value for iPTH 1-84 was ≥ 600 pg/ml with a post-test probability for HTRO of 70% if positive and less than 5% if the test results are negative.

DISCUSSION

Both markers show good correlation with bone biopsy findings. tALP elevation detects presence of HTRO in selected patients but does not rule it out. tALP does not perform as well as 1-84 iPTH as a screening test for HTRO.

Introducción

La insuficiencia renal crónica representa un problema de salud pública prevalente, con incidencia creciente, alto costo y mal pronóstico [5]. Sólo en Chile, el número de individuos en hemodiálisis alcanza actualmente a 857 pacientes por millón de habitantes [8]. El componente óseo de la insuficiencia renal crónica, u osteodistrofia renal, afecta al recambio, mineralización y volumen óseo, estado patológico conocido como desorden mineral óseo. Su presencia puede determinar dolor óseo de difícil manejo, fractura fácil en hueso patológico [6] y elevación de la morbimortalidad por aumento del fenómeno aterosclerótico, con el consiguiente incremento del riesgo cardiovascular [6],[11],[12]. Las anomalías metabólicas como hipercalcemia ($\geq 8,5$ mg/dl), hipofosfemia ($\leq 4,5$ mg/dl) y alteraciones de la vitamina D, representan los primeros indicadores para el diagnóstico de insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo [2],[3].

Se desconoce a nivel nacional la prevalencia de osteodistrofia renal. Sin embargo, se estima que a nivel internacional estaría entre 24,4 y 55,3% [3],[9],[10], estando la mayoría de dichos pacientes en hemodiálisis. Con respecto a su clasificación, la variedad más frecuente de osteodistrofia renal es la osteodistrofia renal de alto recambio, conformada por los subgrupos: osteítis fibrosa y enfermedad moderada, con cifras reportadas entre 34 y 37% [13].

Ahora bien, el patrón de referencia para el diagnóstico de osteodistrofia renal de alto recambio es la biopsia ósea basada en análisis histomorfométrico. Sin embargo, este procedimiento representa un examen invasivo, no exento de complicaciones, inclusive fatales. Debido a ello, desde hace ya varios años se han utilizado marcadores de recambio óseo como paratohormona y fosfatasas alcalinas, las cuales han mostrado correlaciones con los hallazgos encontrados en biopsias óseas. No obstante, su utilidad es limitada [13]. Al respecto, la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) así como la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [2],[3], plantean como estándar para tamizaje de osteodistrofia renal de alto recambio la medición de paratohormona intacta 1-84 ≥ 300 pg/mL en el contexto del paciente con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo.

La guía de Garantías Explícitas en Salud del Gobierno de Chile (GES 2005), recomienda para el manejo del paciente con insuficiencia renal crónica, la monitorización del calcio (Ca), fósforo (P) y paratohormona intacta 1-84 cada tres meses. Sin embargo, y al menos en los centros usados en este estudio, ésta última se mide cada seis meses debido a su costo y disponibilidad, pudiendo así permitir la evolución de la enfermedad si no es pesquisada a tiempo [1].

Otro marcador atingente es la fosfatasa alcalina total, que también puede reflejar actividad osteoblástica, pero cuya elevación es menos específica. Asimismo este examen se aplica como rutina en conjunto con paratohormona intacta 1-84, aunque se desconoce su real utilidad como test diagnóstico per sé [2],[3].

Dado lo anterior, queda entonces la interrogante sobre cuál es la real exactitud de ambos test diagnósticos para la pesquisa de osteodistrofia renal, así como si los puntos de corte indicados en guías internacionales son realmente aplicables a nuestra población. Es por ello que como grupo de trabajo nos proponemos determinar las propiedades diagnósticas (curva ROC, valores predictivos y *likelihood ratios*) de fosfatasa alcalina total y paratohormona intacta 1-84 para el tamizaje de osteodistrofia renal de alto recambio, en una muestra seleccionada representativa de nuestra realidad nacional.

Métodos

Tipo de estudio

Estudio de exactitud diagnóstica, retrospectivo, sin financiamiento externo y aprobado mediante resolución 27/012 por el comité de ética de la Universidad de La Frontera, con fecha 31 de julio de 2012. La implementación y ejecución de este estudio se realizó considerando las normas internacionales establecidas por la iniciativa *STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies* (STARD).

Búsqueda bibliográfica

Previo a la implementación del estudio, se realizó una revisión bibliográfica avanzada en búsqueda de respuestas a la pregunta de investigación planteada. Dicha revisión fue realizada entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010, respecto a la exactitud diagnóstica de fosfatasa alcalina total y paratohormona intacta 1-84 en relación a los hallazgos de biopsias óseas en pacientes con osteodistrofia renal de alto recambio. Se utilizaron los motores de búsqueda MEDLINE/PubMed, Cochrane, LILACS y SciELO, aplicando los siguientes términos MeSH y libres: *Alkaline Phosphatase, Hyperparathyroidism, Parathyroid Hormone, parathyroid hormone-related protein (1-84), PTH, Renal Osteodystrophy, Renal Dialysis, haemodialysis, chronic renal failure y Kidney Failure Chronic*. Para bases hispanas se utilizaron los mismos términos pero traducidos al español. Los filtros usados fueron: publicaciones en inglés o español, pacientes mayores de 18 años, cualquier sexo, publicación desde 1990 a la fecha y que fuesen textos completos o resumen. No se realizó exclusión arbitraria de revistas sobre la base de su factor de impacto. Sólo se excluyeron aquellos trabajos que no tuviesen relación con el objetivo planteado. De los estudios encontrados, ninguno respondió la pregunta de investigación en cuestión.

Tamaño muestral y metodología estadística

El cálculo del tamaño muestral se realizó mediante nQuery Advisor®, determinando un mínimo de 81 mediciones de fosfatasa alcalina total y paratohormona intacta 1-84, que logre una potencia mayor o igual a 70% y un error alfa $< 0,05$ (IC 95%). El análisis de los datos obtenidos se efectuó con Stata 11,1 SE®, mediante el cual se obtuvieron varias tablas de contingencia (según el valor de corte utilizado de fosfatasa alcalina total y paratohormona intacta 1-84). Se realizó el cálculo de sensibilidad, especificidad, (curva ROC), valores predictivos positivos y negativos, así como *likelihood ratios* positivos (LR+) y negativos (LR-). Se

utilizó t de Student para evaluar significancia estadística para diferencias entre promedios así como uso de porcentajes para describir las variables categóricas.

Población de estudio y reclutamiento

Los centros de diálisis usados para este estudio fueron Hemosur y Diálisis Puerto Varas, con un periodo de muestreo consecutivo de pacientes que comprendió desde el primero de enero al 31 de diciembre de 2010. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: presentar insuficiencia renal crónica, hemodiálisis por tiempo mínimo de un año, mayores de 18 años, cualquier sexo, $Ca \geq 8,5$ mg/dl y/o $P \leq 4,5$ mg/dl al momento del control de fosfatasa alcalina total y iPTH (simultáneo el mismo día). Se excluyeron pacientes que al momento del muestreo usaran análogos a vitamina D (calcitriol) o presentasen otras condiciones conocidas que pudiesen elevar la fosfatasa alcalina total (cáncer hepático primario y/o metastásico conocido, embarazo, colestasia y/o tuberculosis activa). En aquellos que cumplieren con los criterios de inclusión, se buscó presencia o no de osteodistrofia confirmada mediante biopsia ósea y compatible con los diagnósticos de osteodistrofia renal de alto recambio, subgrupo osteítis fibrosa u osteodistrofia renal de alto recambio, subgrupo enfermedad moderada no mayor a seis meses desde el control de fosfatasa alcalina total y paratohormona intacta 1-84. Es importante señalar que, dado el sesgo de registro, fue imposible conocer la indicación exacta de la biopsia a los pacientes en cuestión, debiendo considerar este punto en el análisis final.

Recolección de datos y variables evaluadas

La obtención de datos fue llevada a cabo de manera retrospectiva con respecto a la medición de los test diagnósticos en cuestión. Se consideró solo una medición por paciente (cada seis meses coincidió la evaluación, el mismo día, de todas las variables estudiadas). Los autores fueron quienes revisaron las fichas médicas electrónicas de cada paciente, registro que es generado por personal de enfermería de ambos centros y cuyo personal no tiene relación alguna con este estudio (ciego). Se seleccionaron las siguientes variables para este trabajo, cuyo objetivo fue caracterizar la población en estudio (edad, sexo, origen rural o no, hematocrito, potasemia y diabetes); presencia de insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo (Ca total y P); resultado de la biopsia ósea (osteodistrofia renal de alto recambio o no); estados que alterasen el metabolismo del calcio y paratohormona intacta 1-84 (presencia o no de raquitismo, usuario o no de análogos vitamina D); enfermedades que pudiesen alterar los niveles de fosfatasa alcalina total; calidad de la diálisis (tiempo y nivel Kt/V); y finalmente los resultados de interés (valor

absoluto de paratohormona intacta 1-84 y fosfatasa alcalina total).

Todos los pacientes fueron hemodializados tres veces por semana durante cuatro horas por cada sesión en máquinas Fresenius Medical Care 4000B mediante fístula arterio-venosa o catéter venoso central. Se utilizaron concentrados Baxter 50B y 52A. La primera semana de cada mes, previo inicio de cada diálisis, se realizó la toma de exámenes generales (que incluían las variables ya descritas a evaluar) por parte del equipo de enfermería. Las muestras sanguíneas fueron almacenadas en tubos Vacuette® con y sin medios de conservación (según examen), refrigeradas entre 2 y 8°C y referidas entre una y dos horas al Laboratorio Biomed Puerto Montt para su análisis dentro de las primeras 12 horas. La fosfatasa alcalina total fue analizada en equipo Roche Hitachi 911 mediante método P-Nitrofenilfosfato IFCC con rango de lectura desde 2 U/l hasta 1,400 U/L, mientras que para paratohormona intacta 1-84 se utilizó un equipo TOSOH AIA-360 mediante método de inmunoensayo enzimático con rango de lectura hasta 100,000 pg/ml (informado como $\geq 2,000$ pg/ml). Es necesario señalar que dicho laboratorio desconoció por completo la realización de este trabajo, así como los dos tecnólogos que realizaron las mediciones, y cuya experticia en el tema se desconoce, fueron ciegos en todo momento con respecto a los resultados de uno u otro test diagnóstico realizado. Por otra parte, destacamos que dicho laboratorio realiza un proceso de control de calidad interno diario y externo cada dos meses, normado y supervisado a través del Instituto de Salud Pública.

Resultados

El total de pacientes en diálisis en ambos centros fue de 237 individuos durante el periodo de muestreo, el cual se completó según lo estipulado en la etapa de planificación. De éstos, sólo 188 cumplían con las condiciones para padecer insuficiencia renal crónica, desorden mineral óseo y ser potenciales candidatos a presentar osteodistrofia renal de alto recambio. Todos eran mayores de 18 años y se encontraban en hemodiálisis al menos por un año. Ninguno presentaba otras condiciones que pudiesen elevar la fosfatasa alcalina total y/o paratohormona intacta 1-84. Sólo 36 de estos 188 pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo, tenían realizada una biopsia ósea, siendo todas compatibles con osteodistrofia renal de alto recambio, subgrupo osteítis fibrosa, dándonos así una prevalencia en nuestro grupo de 19,15%.

En la Figura 1 se presenta un flujograma resumen que muestra el proceso de reclutamiento de los pacientes señalados.

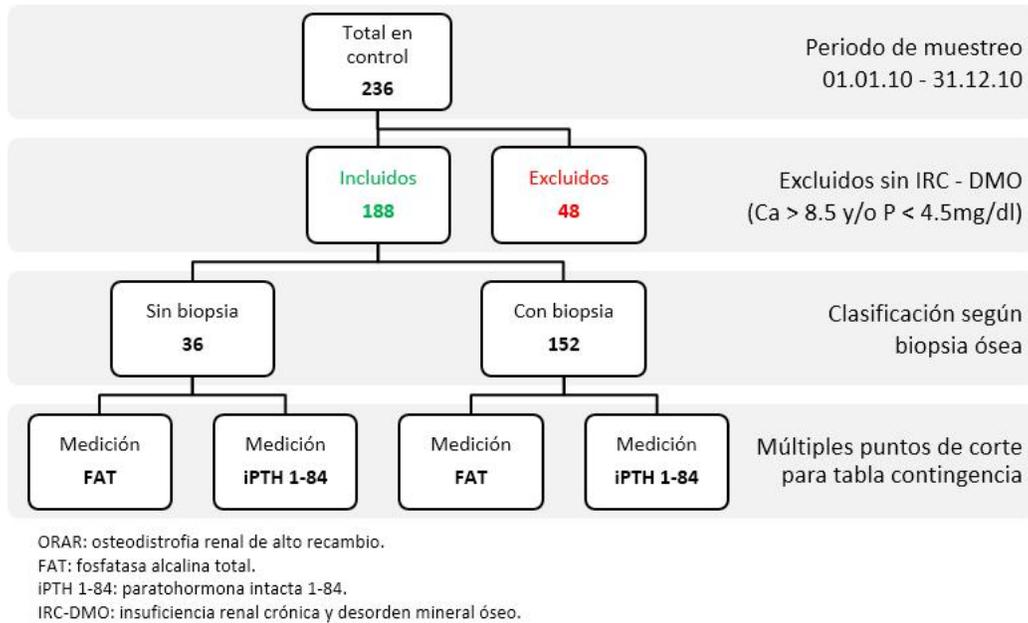


Figura 1. Flujograma proceso de reclutamiento de pacientes llevado a cabo de manera consecutiva en Diálisis Hemosur y Diálisis Puerto Varas.

Las características principales de los 188 pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo que constituyeron la población en estudio, se resumen en la Figura 2 (variables categóricas) y en la Tabla I (variables

continuas). Destacamos que no hubo resultados indeterminados, ni eventos adversos en la toma de exámenes durante el periodo de muestreo.

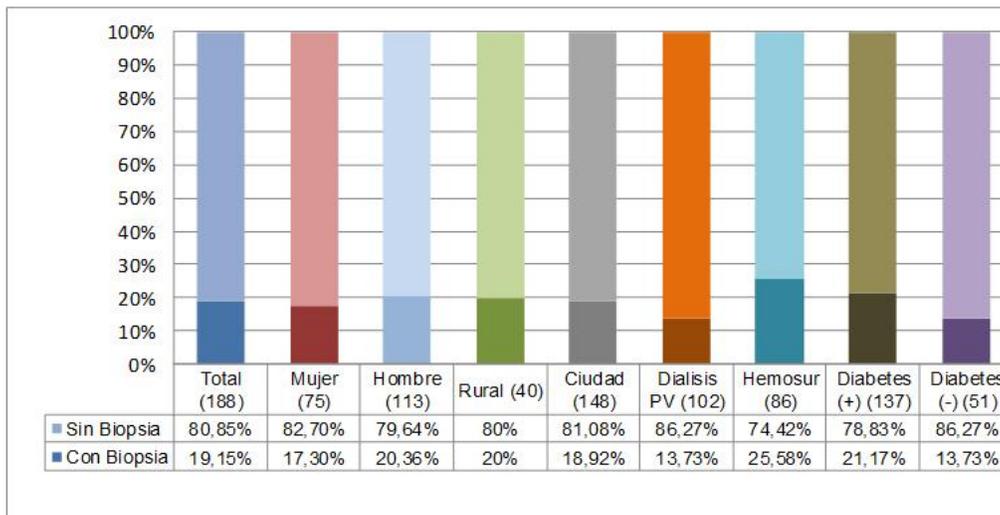


Figura 2. Características principales de pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo en control en Diálisis Hemosur y Puerto Varas, 1 de enero a 31 de diciembre de 2010.

	Grupo	Promedio	Mínimo	Máximo	p
Edad (años)	Con biopsia	50,2 ± 15,3	25	78	0,2385
	Sin biopsia	53,4 ± 14,5	21	85	
T Diálisis (años)	Con biopsia	5,02 ± 2,89	1	12	<0,001
	Sin biopsia	2,61 ± 2,09	1	10	
KT/V	Con biopsia	1,44 ± 0,28	1,005	2,02	0,5354
	Sin biopsia	1,40 ± 0,37	0,615	3,96	
iPTH 1-84 (pg/ml)	Con biopsia	1248,01 ± 565,70	478	3275	<0,001
	Sin biopsia	350,76 ± 156,44	72,5	820,5	
FAT (UI/L)	Con biopsia	398,02 ± 347,02	100,5	1257	<0,001
	Sin biopsia	141,76 ± 65,64	34	391,5	
Calcio total (mg/dl)	Con biopsia	8,55 ± 0,75	7,15	9,9	0,6962
	Sin biopsia	8,50 ± 0,58	6,75	10,25	
Fósforo (mg/dl)	Con biopsia	5,73 ± 1,65	3,1	11,9	0,0817
	Sin biopsia	5,32 ± 1,17	2,7	9,15	
Hematocrito (%)	Con biopsia	29,4 ± 6,90	21	48	0,4010
	Sin biopsia	28,6 ± 4,53	18	43	
Potasio (meq/L)	Con biopsia	5,11 ± 0,59	3,8	6,2	0,0297
	Sin biopsia	4,88 ± 0,54	3,25	7	

iPTH 1-84: paratohormona intacta 1-84.
FAT: fosfatasa alcalina total.

Tabla I. Características de los pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo en diálisis Hemosur y Puerto Varas separados según biopsia ósea, 1 de enero a 31 de diciembre de 2010.

Dado que el patrón de referencia para diagnóstico (no tamizaje) de osteodistrofia renal de alto recambio es la biopsia ósea, examen que como ya se mencionó es invasivo y con riesgos asociados, no se pudo reunir durante el tiempo planificado para muestreo un número suficiente de casos que cumplieren con el tamaño muestral propuesto. Por esa razón, se consideró el universo total de pacientes con biopsias óseas disponibles y compatibles con osteodistrofia renal de alto recambio del programa de hemodiálisis de ambos centros. De estos 36 pacientes, se debe destacar que el 63,8% eran hombres, 77,8% residían

en zona urbana, 61,1% se controlaban en Diálisis Hemosur y el 80,5% tenían diabetes *mellitus* tipo 2.

Mediante el uso de tablas de contingencia, se presentan a continuación en las Tablas II y III los resultados de interés encontrados separándolos según distintos niveles de corte arbitrarios aplicados para fosfatasa alcalina total y paratohormona intacta 1-84. No se siguieron estableciendo más puntos de corte que los mostrados, pues se mantenía la sensibilidad y especificidad máxima indicada.

FAT (UI/L)	VP	FP	FN	VN	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR(+)	LR(-)
≥ 100	36	114	0	38	100%	25%	24,0%	100%	1,33	0,00
≥ 150	28	48	8	104	77,7%	68,4%	36,8%	92,8%	3,10	0,32
≥ 200	19	21	17	131	52,7%	86,1%	47,5%	88,5%	3,79	0,54
≥ 250	17	13	19	139	47,2%	91,4%	56,6%	87,9%	5,48	0,57
≥ 300	17	5	19	147	47,2%	96,7%	77,2%	88,5%	14,3	0,54
≥ 350	15	4	21	148	41,6%	97,3%	78,9%	87,5%	15,4	0,60
≥ 400	11	0	25	152	30,5%	100%	100%	85,8%	0,00	0,69

VP: Verdadero (+).
 FP: Falso (+).
 FN: Falso (-).
 VN: Verdadero (-).
 FAT: fosfatasa alcalina total.
 VPP: valores predictivos positivos.
 VPN: valores predictivos negativos.
 LR(+): *likelihood ratios* positivos.
 LR(-): *likelihood ratios* negativos.
 FAT: fosfatasa alcalina total.

Tabla II. Puntos de corte para FAT para tamizaje de osteodistrofia renal de alto recambio en pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo en Diálisis Hemosur y Puerto Varas, 1 de enero a 31 de diciembre de 2010.

iPTH 1-84 (pg/ml)	VP	FP	FN	VN	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR(+)	LR(-)
≥ 250	36	108	0	44	100%	28,9%	25%	100%	1,40	0,00
≥ 300	36	89	0	63	100%	41,4%	28,8%	100%	1,70	0,00
≥ 350	36	73	0	79	100%	51,9%	33%	100%	2,08	0,00
≥ 400	36	56	0	96	100%	63,1%	39,1%	100%	2,71	0,00
≥ 450	36	41	0	111	100%	73,0%	46,7%	100%	3,70	0,00
≥ 500	35	28	1	124	97,2%	81,5%	55,5%	99%	5,25	0,03
≥ 550	34	15	2	137	94,4%	90,1%	69,3%	98,5%	9,53	0,06
≥ 600	33	9	3	143	91,6%	94,0%	78,5%	97,9%	15,2	0,09
≥ 650	31	5	5	147	86,1%	96,7%	86,1%	96,7%	26,1	0,14
≥ 700	30	3	6	149	83,3%	98%	90,9%	96,7%	41,6	0,17

VP: verdadero (+).
 FP: falso (+).
 FN: falso (-).
 VN: verdadero (-).
 VPP: valores predictivos positivos.
 VPN: valores predictivos negativos.
 LR(+): *likelihood ratios* positivos.
 LR(-): *likelihood ratios* negativos.
 iPTH 1-84: paratohormona intacta 1-84.

Tabla III. Puntos de corte para iPTH 1-84 para tamizaje de osteodistrofia renal de alto recambio en pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo en Diálisis Hemosur y Puerto Varas, 1 de enero a 31 de diciembre de 2010.

Con respecto a los objetivos planteados al inicio, a nivel de fosfatasa alcalina total la mejor sensibilidad se encontró con el valor de corte ≥ 150 - 200 UI/L. Aunque destacamos el nivel ≥ 300 - 350 UI/L, pues a pesar de no tener tan buena sensibilidad, entregó mejores valores predictivos positivos y valores predictivos negativos así como *likelihood ratios*

positivos y *likelihood ratios* negativos (véase Figura 3). En cuanto a la paratohormona intacta 1-84, el valor ≥ 300 pg/ml, referencia establecida por la KDOQI/KDIGO, tuvo en nuestra muestra peores propiedades diagnósticas en comparación con el valor ≥ 600 pg/ml que reunió las mejores propiedades como test diagnóstico (Figura 4).

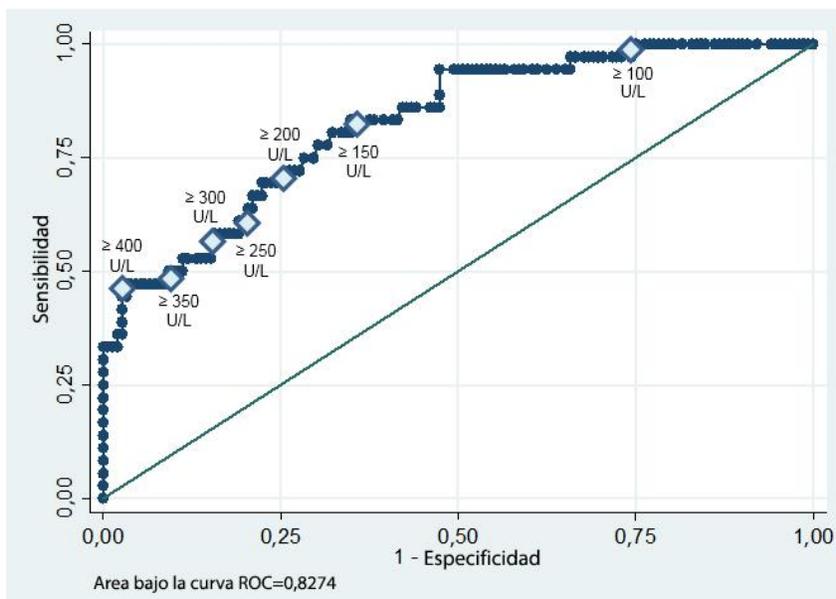


Figura 3. Curva ROC para FAT para tamizaje de osteodistrofia renal de alto recambio en pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo en Diálisis Hemosur y Puerto Varas, 1 de enero a 31 de diciembre de 2010.

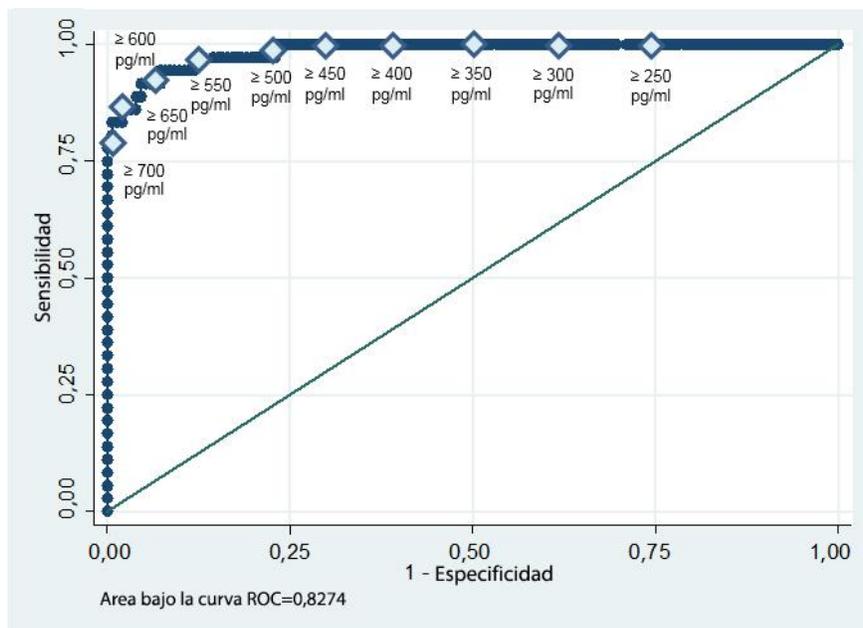


Figura 4. Curva ROC para iPTH 1-84 para tamizaje de osteodistrofia renal de alto recambio en pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo en Diálisis Hemosur y Puerto Varas, 1 de enero a 31 de diciembre de 2010.

Discusión

Pacientes y sus características

Las características demográficas de nuestros pacientes en estudio (entiéndase prevalencia de diabetes, proporciones por género y valores de, entre otros, calcio, fósforo y hematócrito), no difirieron mayormente en comparación con los reportados en otras series internacionales como las de Buargub [9] (Libia) y Levin [10] (Estados Unidos). Aunque en esta última, los pacientes en control tenían un promedio de edad mayor así como un control metabólico más óptimo que nuestros pacientes, situación que podría ser reflejo de un mejor acceso y calidad en la atención de salud de este grupo de pacientes.

La principal diferencia entre estos grupos de estudio radicó en la prevalencia de osteodistrofia renal de alto recambio encontrada (28,1% [9] versus 38,2% [10]), mientras que en nuestro grupo fue sólo de 19,1%. No obstante, debemos considerar ante esto dos puntos importantes. Por un lado, la variabilidad dada por el total de pacientes considerados en el muestreo realizado (103 [9], 1814 [10] y 188 pacientes). Por otra parte, el método usado para el diagnóstico de osteodistrofia renal de alto recambio, que en nuestro estudio fue la biopsia ósea, mientras que los otros autores usaron el resultado de la paratohormona, ensayos que por lo demás no tenían una estandarización clara a nivel mundial [2],[3], clasificando así a los pacientes como portadores de la enfermedad basándose en un resultado ≥ 450 pg/ml (Buargub [9]) y ≥ 65 pg/ml (Levin [10]).

Además, y en relación a la diferencia estadísticamente significativa observada en cuanto a la aparición de osteodistrofia renal de alto recambio a medida que el tiempo en diálisis progresó, creemos se explica por el hecho de que a medida que se produce un hiperparatiroidismo y este progresa en su severidad y resolución, puede volverse resistente a los tratamientos médicos y quirúrgicos perpetuando la condición de interés.

Calcio, fósforo y calcidiol

La medición de fósforo es alterada por variaciones diurnas y post prandiales, afectando la validez del producto calcio-fósforo. Ello, sumado a datos recientes que han puesto en duda la superioridad del calcio ionizado para la medición de calcemia en estos pacientes [3], motivó a que como grupo de trabajo se usase la medición de calcio total.

Por otra parte, en los centros usados para este estudio no se mide el calcidiol. Aún así, es importante recordar lo reconocido que es su rol en la patogénesis de la enfermedad [20],[21]. Sin embargo, su valor es muy variable, dificultando el establecimiento de puntos de corte que permitan tomar decisiones terapéuticas [2],[3],[10].

Fosfatasa alcalina total como test diagnóstico

Este marcador bioquímico se encuentra en la sangre en forma de diferentes isoenzimas que proceden principalmente de osteoblastos en huesos y hepatocitos, así como tumores. Fisiológicamente aumenta durante el crecimiento óseo y embarazo, mientras que patológicamente se asocia a enfermedades óseas y

hepatobiliares, situación descartada en nuestro trabajo puesto que las otras enzimas hepáticas controladas se encontraban en rangos normales. Además, niveles elevados de fosfatasa alcalina total corresponderían a un factor independiente que aumentaría el riesgo relativo de mortalidad total [12] y fracturas [19].

Si comparamos nuestros hallazgos con los de otros autores, observamos entonces resultados muy dispares en cuanto a valores aislados y tendencias de diversos puntos de corte descritos para fosfatasa alcalina total (Tabla IV). Empero, debemos destacar que todos los resultados interpretados sobre la base de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, dependen de la prevalencia de la enfermedad y el método de medición usado. Dado ello, sus resultados pueden no ser extrapolables a otras poblaciones. Es por esto que el uso de los *likelihood ratios* permite evitar dicha confusión y obtener así una apreciación más objetiva del test en cuestión. Al respecto, y como guía práctica, es necesario recordar que cuando un test tiene un *likelihood ratio* > 10 o $< 0,1$, los cambios en las probabilidades post test de tener la enfermedad serán en la mayoría de los casos suficientes para confirmar o descartar dicha condición de interés.

Tomando entonces nuestros *likelihood ratios*, mediante el nomograma de Fagan (Figura 5) podemos calcular la probabilidad post test de padecer osteodistrofia renal de alto recambio de nuestros test diagnósticos en estudio sin ser alterados por la prevalencia, permitiéndonos hacer más generalizables nuestros resultados. Partiendo de que nuestra prevalencia o probabilidad pre test fue de un 19,15%, observamos entonces que la probabilidad post test de padecer osteodistrofia renal de alto recambio, usando un valor de corte para fosfatasa alcalina total $\geq 300 - 350$ UI/L, es cercana a un 80% en un paciente con un resultado positivo para el test, confirmando así la enfermedad (*likelihood ratio* > 10). No obstante, y dado el elevado *likelihood ratios* negativo, entre un 15 y 20% de los pacientes podrían tener la enfermedad a pesar de obtener un test negativo (falsos negativos), motivo por el cual requeriremos apoyo de estudios complementarios.

Paratohormona como test diagnóstico

Los ensayos de paratohormona intacta 1-84 se han masificado en los últimos años, pues reflejan con mayor precisión la cinética de su secreción. Esto debido a que se encuentra menos influenciada por la pérdida de la función renal. Con respecto a los resultados encontrados, podemos observar que al compararlos con el valor de referencia de tamizaje ≥ 300 pg/ml planteado por las guías de referencia señaladas, se obtenía entonces sensibilidad máxima a expensas de una especificidad más baja, siendo que, dependiendo de nuestro objetivo, el test diagnóstico ideal debe contar tanto con buena sensibilidad como especificidad, encontrando así un mejor rendimiento como test de tamizaje con un valor de corte ≥ 600 pg/ml (Tabla IV).

A su vez, y si consideramos los *likelihood ratios* estimados, el cálculo de probabilidad post test de padecer osteodistrofia renal de alto recambio sería cercana a un

80% en un paciente con un resultado positivo, confirmando así la enfermedad en cuestión (*likelihood ratio* > 10), ya que con un resultado negativo se descarta la enfermedad pues la probabilidad post test de tener osteodistrofia renal de alto recambio sería menor a un 5% (*likelihood ratio* < 0,1), no requiriendo así apoyo de estudios

complementarios como si pasó con fosfatasa alcalina total (Figura 5). Los puntos de corte $\geq 650 - 700$ pg/ml tienen mejores probabilidades post test de confirmar la enfermedad pero son peores para descartar la enfermedad ya que sus *likelihood ratios* negativos son > 0,1.

	n	FAT	Sensib.	Especif.	iPTH 1-84	Sensib.	Especif.
Fletcher (Estados Unidos)	73	≥ 300 UI/L	30%	100%	≥ 100 pg/ml	81%	66%
Lehmann (Alemania)	96	≥ 200 UI/L	71%	62%	≥ 243 pg/ml	100%	62%
Rojas (Chile)	188	≥ 300 UI/L	47,2%	96,7%	≥ 600 pg/ml	91.6%	94%

iPTH 1-84: paratohormona intacta 1-84.
FAT: fosfatasa alcalina total.

Tabla IV. Rendimiento diagnóstico de fosfatasa alcalina total y paratohormona intacta 1-84 en relación a otras series [16],[17].

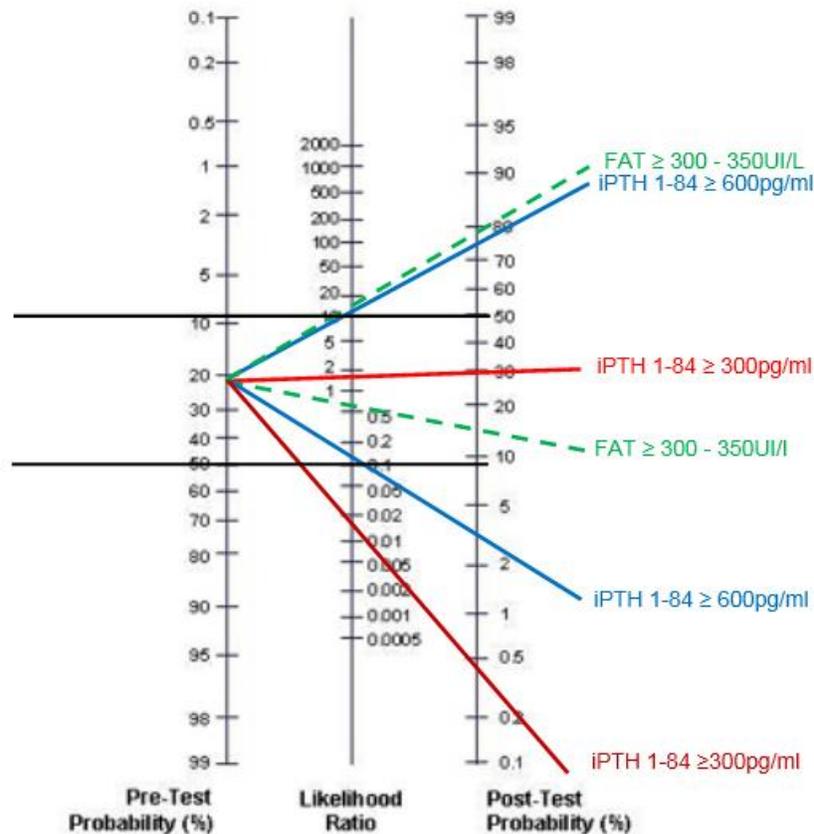


Figura 5. Probabilidades post test de padecer osteodistrofia renal de alto recambio usando fosfatasa alcalina total y paratohormona intacta 1-84 en pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo en hemodiálisis.

Ventajas y limitaciones del estudio

Este estudio, a diferencia de otras series [9],[10], pretendió buscar un criterio de utilidad más específico y práctico para fosfatasa alcalina total en relación a tamizaje de osteodistrofia renal de alto recambio junto con revisar el criterio propuesto para paratohormona intacta 1-84, pero aplicado a nuestra población utilizando como referencia el patrón de referencia que es la biopsia ósea. Para aclarar la confiabilidad del estudio, se precisaron los medios de recolección de datos y nivel de participación del autor, describiendo con detalle las características de la muestra y las condiciones de toma de exámenes y su análisis. Todo esto se realizó bajo las normas de desarrollo entregadas por la declaración *STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies* (STARD) para la implementación de estudios de test diagnóstico. Los resultados de interés se mostraron en probabilidad pre/post test utilizando nomograma de Fagan sobre la base de los *likelihood ratios* obtenidos, permitiendo así resumir en un solo valor su sensibilidad y especificidad sin ser afectados por la prevalencia de la condición, como ya se mencionó, permitiendo generalizar nuestros resultados.

Dentro de las consideraciones que se deben tener presentes al interpretar nuestras conclusiones, y que pudiesen repercutir en los resultados obtenidos, se encuentra el desconocimiento del nivel de entrenamiento de los anatomopatólogos que realizaron el diagnóstico, el sesgo de selección y registro al ser un estudio retrospectivo que separó a los grupos de pacientes basados en un examen ya realizado (biopsia ósea), desconociendo la causa clara del porqué de su realización, el no cumplimiento del tamaño muestral mínimo estipulado y la falta de evaluación del rol del calcidiol en la enfermedad.

Conclusiones

En pacientes con insuficiencia renal crónica y desorden mineral óseo en hemodiálisis, la medición de fosfatasa alcalina total se presenta como una alternativa para evaluar el compromiso óseo secundario en pacientes seleccionados. En estos pacientes, niveles de fosfatasa alcalina total $\geq 300 - 350$ UI/L se asociaron a una probabilidad muy elevada de presentar osteodistrofia renal de alto recambio. No obstante, no permitieron descartarla en caso de tener un resultado negativo dado su elevado likelihood ratio negativo, requiriendo de esta forma estudios complementarios.

Al usar el nivel sérico de iPTH 1-84 de referencia ≥ 300 pg/ml [2],[3], el rendimiento como test diagnóstico en nuestra población fue inferior; proponemos en nuestra población, dados los resultados obtenidos, un valor ≥ 600 pg/ml, esto pues permitió establecer una alta probabilidad post test de padecer ORAR sin ser afectado por el efecto de la prevalencia, así como de descartarla en caso de tener un test negativo, demostrando su superioridad como test diagnóstico frente a FAT.

Aun considerando todo lo anteriormente señalado, al día de hoy no existe evidencia clínica que demuestre qué mediciones de rutina, así como reducciones de estos

parámetros, mejoren los resultados terapéuticos en estos pacientes. Por lo tanto, es necesario realizar estudios de costo-beneficio atingentes para evaluar su continuidad o bien su periodicidad.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y un autor (ARG) declara ser empleado de una institución biomédica: Hemodialisis PV - Hemosur. Más allá de esto, los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a la materia del mismo. Los formularios pueden ser solicitados al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Comité de ética

El manuscrito fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Frontera, Chile, según la legislación vigente al momento de la conducción del estudio. El correspondiente certificado fue remitido a la redacción de la *Revista*.

Referencias

1. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Guía clínica insuficiencia renal crónica terminal. Santiago: Minsal, 2005. | [Link](#) |
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. 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 Aug;(113):S1-130. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Sánchez Navarro MR, Fernández-Conde ME, Blanco Martín S, Samaniego C. [Alkaline phosphatase isoenzymes in the serum of patients with renal insufficiency]. *An Med Interna.* 2002 Sep;19(9):449-52. | [PubMed](#) |
5. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan;16(1):180-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):396-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud Chile 2003. *epi.minsal.cl* [on line] | [Link](#) |
8. Flores JC. Enfermedad Renal Crónica: Epidemiología y Factores de Riesgo. *Rev Med Clin Condes.* 2010;21(4):502-507. | [Link](#) |
9. Buargub MA, Nabulsi MF, Shafah TA. Prevalence and pattern of renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: a cross sectional study of 103 patients. *Saudi*

- J Kidney Dis Transpl. 2006 Sep;17(3):401-7. | [PubMed](#) | [Link](#) |
10. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(1):31-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 11. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jul;15(7):1943-51. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 12. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, Cuppari L, Cendoroglo M, Draibe SA, et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1576-82. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Parfitt AM. Renal bone disease: a new conceptual framework for the interpretation of bone histomorphometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003 Jul;12(4):387-403. | [PubMed](#) |
 14. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int.* 2007;72(7): 792-796. | [PubMed](#) |
 15. Jara A. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica pre-diálisis. *Rev Med Clin Condes.* 2010;21(4):530-540. | [Link](#) |
 16. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aaron JE, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron.* 1997;75(4):412-9. | [PubMed](#) |
 17. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin Nephrol.* 2008 Oct;70(4):296-305. | [PubMed](#) |
 18. Barreto FC, Barreto DV, Moisés RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(6):771-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 19. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int.* 2008 Sep;74(5):655-63. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 20. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005 Nov 9;294(18):2336-41. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone.* 2008 Feb;42(2):267-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

Los Arrayanes 211
Puerto Varas
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.