

TELOPEPTIDO CARBOXILO TERMINAL DEL COLAGENO TIPO I (β -CTX) SÉRICO Y COMPROMISO OSEO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

BEATRIZ OLIVERI, ANA C. WITTICH, MIGUEL A. NADAL¹, SUSANA N. ZENI

Sección Osteopatías Médicas, ¹División Nefrología y Medio Interno, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen La osteodistrofia renal (ODR) se caracteriza por alteraciones óseas. Se evaluaron métodos bioquímicos alternativos a la biopsia ósea en pacientes renales para determinar cambios rápidos del remodelamiento óseo en 43 pacientes predialíticos (PD) y 49 hemodializados (HD). Los PD presentaron fosfatemia, fosfatasa alcalina ósea (FAO), hormona paratiroidea intacta (PTHi) y β -telopeptido carboxilo terminal del colágeno tipo I (β CTXs) mayores y clearance de creatinina (Ccr) menores ($p < 0.001$) que los controles. La fosfatemia de HD fue más elevada, significativamente respecto de controles ($p < 0.0001$); FAO, PTHi y β CTXs fueron mayores a los otros dos grupos ($p < 0.0001$). En ambos grupos renales β CTXs y FAO correlacionaron con PTHi ($p < 0.002$ y $p < 0.0001$, respectivamente) y entre sí ($p < 0.0001$). Los PD con Ccr < 40 ml/min presentaron PTHi, FAO y β CTXs ($p < 0.004$, $p < 0.05$ y $p < 0.001$, respectivamente) más elevados que aquellos con Ccr > 40 ml/min. En PD, β CTXs ($p < 0.05$) y en HD tanto β CTXs como FAO ($p < 0.0001$) estaban aumentados respecto de controles, aun con PTHi normal. Los incrementos mayores en los marcadores óseos se observaron en los pacientes con mayores niveles de PTHi ($p < 0.001$). En conclusión; aun sin PTHi elevada existe un aumento de resorción ósea (posiblemente por otros factores) y la medición de β CTXs sería una herramienta apropiada no traumática para detectar tempranamente alteraciones óseas por IR que permitiría tomar medidas preventivas para evitar dicha pérdida. Asimismo, instalada la ODR determinar el aumento del remodelamiento sería sumamente útil para identificar pacientes que requieran biopsia ósea. El reemplazo de la misma por β -CTX sérico deberá esperar estudios que demuestren la correlación existente entre ambas metodologías.

Palabras clave: insuficiencia renal, hormona paratiroidea, marcadores bioquímicos óseos, telopeptido β -carboxilo terminal del colágeno tipo I sérico

Abstract *Serum β -Type I collagen carboxyterminal telopeptide (β -CTXs) and bone involvement in chronic renal failure.* An increase in parathyroid hormone (PTH) levels in chronic renal failure (CRF) induces bone abnormalities known as renal osteodystrophy (ROD). The aim of the present study was to evaluate alternative biochemical methods to bone biopsy, to evaluate changes in bone remodeling in renal patients. Intact PTH (iPTH) and bone markers were measured in 43 predialysis (PD), 49 hemodialysis patients (HD) and 185 controls. β CTXs, bone alkaline phosphatase (bAL), iPTH were higher and creatinine clearance (Ccr) was lower in PD and HD compared with controls ($p < 0.0001$). In both renal groups, a positive correlation was found between iPTH and both β CTXs and bAL ($p < 0.0001$) and between β CTXs and bAL ($p < 0.002$). PD patients with Ccr < 40 ml/min had higher iPTH, bAL and β CTXs ($p < 0.004$, $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively) than patients with Ccr > 40 ml/min. β CTXs ($p < 0.05$) in PD and β CTXs and bAL in HD patients were higher than controls, even when iPTH was within normal range (< 65 pg/ml). Patients with severe secondary hyperparathyroidism showed higher bone markers than patients with normal or moderately increased iPTH ($p < 0.001$). These results suggest that even when there is no increase in iPTH, bone remodeling increases (possibly due to other factors) exhibiting higher bone resorption, and β CTXs would seem to be an adequate non-invasive tool to assess early bone changes in CRF and prevent future fractures. Bone marker measurements in ROD would be useful to identify patients who may require bone biopsy. However, further studies comparing both methods must be performed before replacing bone biopsy with serum β -CTX.

Key words: renal insufficiency, parathyroid hormone, bone biochemical markers, serum β -collagen type I carboxyterminal telopeptide

Muchas de las enfermedades metabólicas del esqueleto se caracterizan por alteraciones en el remodelamiento óseo, debido a un desequilibrio entre los procesos de formación y resorción de hueso. En la insuficiencia renal crónica (IRC), como resultado del aumento en la secreción de hormona paratiroidea (PTH), se producen anomalías esqueléticas del remodelamiento que se conocen con el término de osteodistrofia renal (ODR)^{1, 2}. Esta enfermedad no es uniforme y puede clasificarse en tres tipos diferentes³. En un extremo se encuentra la osteítis fibrosa que presenta alto remodelamiento óseo; en el otro, las de bajo remodelado, incluyen distintas enfermedades óseas como osteomalacia, osteopatía adinámica o aplásica, enfermedad ósea asociada al depósito de aluminio o a la deposición en hueso de β_2 -microglobulina. La tercera entidad corresponde a la enfermedad ósea mixta⁴. La frecuencia de cada una de ellas ha variado en el tiempo, es así que la osteítis fibrosa se ha reducido mientras que la osteopatía adinámica es cada vez más frecuente, especialmente en pacientes en diálisis^{5, 6}.

Hasta el momento, el estándar de oro que permite distinguir entre los distintos tipos de desórdenes óseos, es la histomorfometría ósea y el examen histoquímico de la biopsia de cresta ilíaca^{4, 7}. Sin embargo, a pesar de que esta metodología sigue siendo aún el mejor método para caracterizar a la enfermedad esquelética asociada a la IRC, es una técnica traumática que, además, presenta inconvenientes metodológicos.

Durante muchos años la presunción bioquímica de alto o bajo remodelamiento óseo en la IRC se basó en la determinación de PTH intacta (PTHi) debido a su buena correlación con los índices histomorfométricos⁸. Sin embargo, la resistencia a la PTHi que presentan los pacientes con IRC hace que, por sí sola, sea frecuentemente insuficiente para distinguir entre una enfermedad renal de alto o bajo remodelado⁹. El remodelamiento óseo consta de dos procesos: la formación y la resorción ósea, los que pueden determinarse mediante marcadores bioquímicos que reflejan la actividad de las células óseas¹⁰⁻¹¹. La posibilidad de medir dichos marcadores en suero ofrecería una nueva alternativa para evaluar el remodelamiento aumentado y estimar el grado de compromiso óseo en IRC con el objeto de implementar rápidamente una terapia antirresortiva con el fin de evitar futuras pérdidas de masa ósea. En la actualidad, el β -telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I (β CTX) es considerado como una de las determinaciones bioquímicas de resorción ósea de mayor sensibilidad y especificidad¹².

En los pacientes con IRC, no siempre valores elevados de PTHi pueden predecir el grado de remodelamiento óseo⁹, ya que otros factores pueden influenciar la actividad de las células óseas provocando respuestas diferentes a la PTH. Sobre esta base se investigó la utilidad de un marcador sensible y específico de la resorción ósea

como el β -telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I sérico (β CTXs) para determinar el grado de compromiso óseo en la IRC, tanto en pacientes predialíticos como en aquellos hemodializados, como método alternativo a la biopsia ósea en pacientes con IRC que permita conocer en forma rápida y precisa el estado del remodelamiento óseo.

Materiales y métodos

Población estudiada

1. Pacientes predialíticos

Se evaluaron 43 pacientes ambulatorios con una edad promedio ($X \pm 1DS$) de 52 ± 19 años e IRC en tratamiento conservador, pertenecientes todos ellos a los consultorios externos del Servicio de Nefrología del Hospital de Clínicas (Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires). Del total de sujetos estudiados, 25 eran hombres y 18 mujeres (12 de ellas postmenopáusicas). Las distintas causas de IRC fueron las siguientes: glomerulonefritis (19 casos), nefrosclerosis (6 casos), poliquistosis renal (2 casos), nefritis intersticial (3 casos), síndrome urémico hemolítico (1 caso), nefropatía isquémica (1 caso) y de etiología desconocida (11 casos). El clearance de creatinina (Ccr) de los pacientes estudiados estuvo comprendido entre 10 y 75 ml/min/1.73 m², con un promedio de 34 ± 18 ml/min/1.73 m². Se excluyeron a todos aquellos pacientes que se encontraban recibiendo vitamina D o alguno de sus metabolitos activos, calci-tonina, bisfosfonatos u otras drogas que pudieran alterar el metabolismo óseo.

2. Pacientes hemodializados

Se evaluaron 49 pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis (HD) trisemanal con una edad promedio de 49 ± 18 años provenientes del Centro Integral de Nefrología DAOMI S.A. Del total de pacientes estudiados 20 eran hombres (41 ± 15 años) y 29 mujeres de las cuales 10 eran premenopáusicas (38 ± 9 años) y 19 postmenopáusicas (61 ± 9 años). El tiempo transcurrido desde el inicio de la HD presentó un rango de 4 a 254 meses con un valor promedio de 61 ± 58 meses.

3. Controles

Se estudiaron 185 voluntarios controles, todos ellos pertenecientes al personal o parientes del personal de distintos servicios del Hospital de Clínicas (65 hombres y 120 mujeres). Se seleccionaron 86 sujetos (46 ± 15 años) de los cuales 24 eran mujeres y 62 hombres. Estos fueron apareados por edad y sexo con los pacientes predialíticos y HD con el fin de obtener, en ambos grupos estudiados, características similares. Todos los sujetos voluntarios se encontraban clínicamente sanos y no tomaban ninguna medicación que pudiera alterar el metabolismo óseo. Se excluyeron a todas aquellas mujeres premenopáusicas que consumieran anticonceptivos hormonales o aquellas postmenopáusicas tratadas con terapia hormonal de reemplazo o aquellas cuyos ciclos menstruales hubieran cesado antes de los 45 años de edad.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, UBA, y todos los sujetos estudiados, controles y pacientes, dieron su consentimiento informado previo a la realización del estudio.

Metodología

El calcio en suero (V.R.: 8.9-10.4 mg/dl) y en orina (V.R.: 80-250 mg/24hs en mujeres y 80 a 300 mg/24 hs en hombres) se determinó por espectrofotometría de absorción atómica. El fósforo sérico (V.R.: 2.6-4.4 mg/dl) se determinó por espectrofotometría UV mediante un equipo comercial. La creatinina sérica y urinaria se determinaron por colorimetría y para el cálculo del *clearance* se aplicó la fórmula orina \times volumen/plasma corregido para 1.73 m² de superficie corporal. La PTHi (V.R.: 10-65 pg/ml) se determinó por inmuno radiometría (IRMA) mediante la utilización de un equipo comercial (*Nichols Institute, San Juan de Capistrano, CA, EE.UU.*) que detecta los 84 aminoácidos de la molécula intacta¹³. La fosfatasa alcalina ósea (FAO) (V.R.: 31-95 UI/l) fue medida por espectrofotometría mediante un equipo comercial (*Boehringer Mannheim, Alemania*) que evalúa la actividad total de fosfatasa alcalina previa precipitación de la isoforma ósea con lectina de germen de trigo. Mediante este ensayo la reactividad cruzada con la isoforma hepática de fosfatasa alcalina es menor al 5%. La sensibilidad del ensayo fue 3 UI/l y los CV intra e interensayo estuvieron comprendidos entre 4-8% y 6-8% respectivamente¹³. Las determinaciones de β CTXs (V.R.: 0.2-6.1 nM) y urinario (V.R.: 30-600 μ g/mM creatinina) se realizaron por ELISA mediante la utilización de un equipo comercial (*CrossLaps one step and Osteometer BioTech, Herlev, Dinámica*). La medición se basa en la formación de un sandwich molecular por la utilización de dos anticuerpos monoclonales que son específicos para una determinada secuencia aminoacídica del telopéptido carboxilo-terminal de la cadena α del colágeno tipo I (glu-lis-ala-his-asp-gli-gli-arg = péptido CTX)¹³. Todas las determinaciones urinarias se expresaron como un cociente de la excreción de creatinina.

Análisis estadístico

Las determinaciones bioquímicas se expresaron como media \pm un desvío estandar de la media para muestras norma-

les, o como mediana [mínimo, máximo] y percentilos 25 y 75, para muestras no paramétricas. Se aplicaron test estadísticos paramétricos o no paramétricos según las variables tuvieran o no una distribución normal. En caso de que estos test fueran significativos se aplicó Bonferroni *ad hoc* para determinar diferencias significativas. El coeficiente de correlación se obtuvo por regresión lineal. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (*SPSS Inc., Chicago, IL*) para versión Window 8.0.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características clínicas, antropométricas y bioquímicas de los controles y los pacientes predialíticos y en HD.

Cuando se compararon los pacientes predialíticos con los controles, se observó que los primeros presentaban valores más elevados de fosfatemia, FAO, PTHi y β CTXs ($p < 0.001$) y valores más bajos de Ccr ($p < 0.001$), mientras que los niveles de calcemia y CTX urinario no presentaban diferencias significativas (Tabla 1).

Cuando se compararon los pacientes en HD con los predialíticos y los controles, respectivamente se observó que los HD presentaban niveles de fosfatemia más elevados que los otros dos grupos estudiados, aunque sólo se alcanzaban diferencias significativas respecto de los controles ($p < 0.001$). Sin embargo, los niveles de FAO, PTHi y β CTXs alcanzados por los dializados fueron significativamente superiores tanto respecto de los controles como de los predialíticos ($p < 0.0001$) (Tabla 1).

TABLA 1.- Características clínicas, antropométricas y bioquímicas de los tres grupos estudiados

	Controles (n=86)	Predialíticos (n=43)	Hemodializados (n=49)
Edad (años)	46 \pm 15	52 \pm 19	46 \pm 16
Peso (kg)	67 \pm 3	73 \pm 19	61 \pm 12
Talla (cm)	162 \pm 10	165 \pm 9	161 \pm 9
Ccr (ml/min)	106 \pm 23	35 \pm 19 *	–
Creatininemia (mg/dl)	0.9 \pm 0.2	2.9 \pm 1.5	–
Calcemia (mg/dl)	9.6 \pm 0.3	9.5 \pm 0.7	9.3 \pm 1.0
Fosfatemia (mg/dl)	3.8 \pm 0.6	4.6 \pm 0.9*	6.4 \pm 1.5#
FAO (UI/l)	53 [40-60]	67 [50-89]*	173 [103-365]**
PTHi (pg/ml)	30 [19-40]	38 [17-90]*	275 [84-700]**
β CTX sérico (nM)	2.2 [1.6-3.3]	6.3 [4.2-11.4]*	31.2 [11.2-51.9]**
CTX urinario(μ g/mM creatinina)	205 [131-284]	122 [73-237]	–

Resultados expresados como media \pm DS o mediana [percentilos 25 y 75, respectivamente], según corresponda. Ccr: Clearance de creatinina; FAO: fosfatasa alcalina ósea; PTHi hormona paratiroidea intacta; BCTX: β telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I.

(*): $p < 0.001$ predialíticos respecto de controles

(**): $p < 0.0001$ hemodializados respecto de controles y predialíticos

(#): $p < 0.001$ hemodializados respecto de controles

Pacientes predialíticos

La calcemia y fosfatemia presentaron un rango de 8.0 a 11.1 y de 3.0 a 7.4 mg/dl, respectivamente. La PTHi presentó un rango de 10 a 480 pg/ml. La concentración de β CTXs y urinarios presentaron un rango de 1.4 a 25.6 nM y de 15 y 1684 μ g/mM creatinina, respectivamente y

la FAO presentó un rango de 26 a 359 UI/L. Los mayores niveles de β CTXs y FAO correspondieron a pacientes con niveles más elevados de PTHi, originando una correlación lineal, altamente significativa entre aquellos parámetros y la PTHi (β CTXs vs. PTHi: 0.74, $p < 0.0001$; FAO vs. PTHi: 0.73, $p < 0.0001$). Asimismo, los niveles de ambos marcadores bioquímicos correlacionaron entre sí

TABLA 2.- Resultados de predialíticos agrupados según niveles de clearance de creatinina superiores o inferiores a 40 ml/min/1.73 m²

	Ccr \geq 40 n=16	Ccr <40 n=27	P
Creatinina (mg/dl)	1.8 \pm 0.5	3.7 \pm 1.5	<0.0001
Calcemia (mg/dl)	9.3 \pm 0.6	9.6 \pm 0.7	ns
Fosfatemia (mg/dl)	4.2 \pm 0.7	4.6 \pm 0.8	ns
FAO (UI/l)	54 (44-77)	79 (56-114)	<0.05
PTHi (pg/ml)	20 (10-32)	65 (38-170)	<0.004
β CTX sérico (nM)	4.7 (2.4-6.0)	10.4 (5.2-15.3)	<0.001
CTXurinario (μ g/mMcreat)	115.5 (52.5-149.8)	140.0 (79.0-322.0)	<0.05

Resultados expresados como media \pm DS o mediana (percentilos 25 y 75, respectivamente), según corresponda.

TABLA 3.- Predialíticos con clearance de creatinina inferiores a 40 ml/min/1.73 m², agrupados de acuerdo a niveles normales (PTHi \leq 65 pg/ml), con aumento moderado (65<PTHi \leq 260) o muy aumentados de PTHi (PTHi >260)

	PTHi \leq 65 (n=14)	65<PTHi \leq 260 n=8	PTHi > 260 n=4	p (PTHi>260 vs. otros 2 grupos)
PTHi (pg/ml)	39 (17,58)	100 (84,168)**	350 (310,450)*	<0.0001
VR: 30[19,40]				
Ccr (ml/min)	24.4 \pm 7.7	21.4 \pm 8.9	18.9 \pm 9.1	Ns
VR :106 \pm 23				
Calcemia (mg/dl)	9.8 \pm 0.7	9.4 \pm 0.6	9.8 \pm 0.9	Ns
VR:9.6 \pm 0.3				
Fosfatemia (mg/dl)	4.7 \pm 0.9	4.6 \pm 0.8	4.7 \pm 0.2	Ns
VR: 3.8 \pm 0.6				
FAO (UI/l)	58 (47-68)	96 (80-118)**	153 (97-308)*	<0.005
VR :53(40,60)				
β CTX sérico (nM)	7.2	9.5	22.1	<0.004
VR: 2.2 (1.6, 3.3)	(4.2-13.1)#	(7.8-10.6)**	(16.8-25.1)*	
CTX urinario	128.5	113.5	268.5	ns
(μ g/mM creatinina)				
205 (131,284)	(94.8-276.2)	(41.5-311.5)	(101.5-1206.5)*	

Resultados expresados como media \pm DS o mediana (percentilos 25 y 75, respectivamente), según corresponda.

(**) $p < 0.05$ respecto de grupo PTHi \leq 65.

(*) $p < 0.05$ respecto de los otros dos grupos estudiados

(#): $p < 0.05$ respecto del grupo control

TABLA 4.– Hemodializados agrupados de acuerdo a rangos normales (PTHi ≤ 65 pg/ml), con aumento moderado (65<PTHi ≤ 260) o muy aumentados (PTHi >260) de PTHi

	PTHi ≤ 65 (n=10)	65<PTHi ≤ 260 n=15	PTHi >260 n=25
PTHi (pg/ml) VR: 30[19,40]	35 (21,48)	115 (85,150)	700 (570,1200)*,**
Tiempo de Hemodiálisis (meses)	37 (17,51)	32 (18,65)	56 (27,102)
Calcemia (mg/dl) VR:9.6±0.3	9.5 ± 1.0	9.7 ± 1.2	9.0 ± 0.9
Fosfatemia (mg/dl) VR: 3.8±0.6	6.4 ± 1.1	6.7 ± 1.6	6.3 ± 1.6
FAO (UI/l) VR :53(40,60)	89## (80-114)	113 (84-150)	365 (196-657)*,#
βCTX sérico (nM) VR: 2.2 [1.6, 3.3]	11.0## (7.7-13.9)	10.8 (7.4-14.5)	43.8 (32.1-72.5)*,**

Resultados expresados como media±DS o mediana (percentilos 25 y 75, respectivamente), según corresponda.

(*) p<0.0001 respecto de grupo con PTHi normal

(#) p<0.0001 respecto de grupo con PTHi moderada

(**) p<0.001 respecto de grupo con PTHi moderada

(##) p<0.001 respecto del grupo control

(βCTXs vs. FAO: 0.64, p < 0.0001). Por otro lado, el βCTX urinario sólo correlacionó lineal y significativamente con el βCTXs (r=0.43, p<0.002).

Al dividirlos según rangos de Ccr, se observó que los predialíticos (n=27) con un Ccr inferior a 40 ml/min/1.73m² presentaban valores significativamente más elevados de PTHi (p<0.004), de FAO (p<0.05), de βCTXs (p<0.001) y de CTX urinarios (p<0.05) (Tabla 2). Cuando el Ccr era mayor a 40 ml/min/1.73m² (n=16), el porcentaje de individuos que presentaban PTHi, FAO y CTX sérico dentro del rango normal fue del 94%, 100% y 75%, respectivamente. Sin embargo cuando, el Ccr se encontraba por debajo de 40 ml/min/1.73m², el porcentaje de pacientes predialíticos con valores aumentados de PTHi, de FAO y de βCTXs fue del 57%, 36 % y 58%, respectivamente.

Cuando se clasificó a los pacientes con CICr por debajo de 40 ml/min/1.73m² de acuerdo a que los niveles de PTHi, dentro de los valores de referencia y aquellos con diferente grado de hiperparatiroidismo moderado o alto, se observaron los resultados que muestra la Tabla 3. No existieron diferencias significativas para los niveles de calcemia y fosfatemia. Cuando la PTHi se encontraba dentro de límites normales sólo el βCTXs se encontraba aumentado con respecto de los controles. Cuando los niveles de PTHi correspondían a un hiperparatiroidismo moderado, los niveles de βCTXs y FAO se encontraban aumentados respecto de aquellos con PTHi dentro de límites normales. Finalmente, en aquellos sujetos con una PTHi >260 pg/ml los niveles de todos los

marcadores de remodelamiento estudiados estaban francamente elevados (Tabla 3).

Pacientes hemodializados

Los niveles de calcemia y fosfatemia presentaron un rango de 7.5 a 12.2 y de 3.1 a 10.4 mg/dl, respectivamente. Los niveles de PTHi presentaron un rango de 14 a 1920 pg/ml. Los niveles de βCTXs y FAO presentaron un rango de 3.4 a 101.3 nM y de 63 a 1288 UI/l, respectivamente (Tabla 1).

Como en el caso de pacientes predialíticos, en los HD los mayores niveles de βCTXs y FAO correspondieron a aquellos con niveles más elevados de PTHi lo cual dio lugar a una correlación lineal altamente significativa (βCTXs vs. PTHi: 0.78, p < 0.0001; FAO vs. PTHi: 0.80, p<0.0001). Por otra parte los niveles de βCTXs y FAO correlacionaron linealmente entre sí (r: 0.68, p < 0.0001).

En la Tabla 4 se observan los resultados de los pacientes en HD clasificados de acuerdo a niveles de PTHi normal, aumento moderado o grave. Mientras los niveles de calcemia y fosfatemia fueron similares independientemente de los niveles de PTHi, la FAO y el βCTXs aumentaron con el aumento de la misma. Así, los niveles de FAO se incrementaron significativamente respecto de los valores normales sólo en aquellos sujetos con un nivel de aumento de PTHi importante (p<0.0001). Contrariamente, aun en aquellos sujetos con niveles de PTHi dentro del rango normal, los niveles de βCTXs se encon-

traban muy aumentados respecto de los valores de los controles ($p < 0.0001$). Al comparar los distintos grupos entre sí, los pacientes con elevado grado de hiperparatiroidismo secundario (HPT2°) mostraron niveles muy aumentados de β CTXs y FAO respecto de los otros dos grupos ($p < 0.0001$ y $p < 0.001$, respecto de aquellos con PTHi normal y aumento moderado respectivamente) (Tabla 4).

Discusión

La osteopenia en el curso de la ODR es una alteración frecuente que favorece las fracturas osteoporóticas. Raramente los pacientes con una IRC leve o moderada experimentan síntomas, sin embargo más del 50% de ellos presentan una histología ósea anormal, indicando que los cambios esqueléticos podrían iniciarse años antes de la aparición de los síntomas¹⁴. El conocimiento de las anomalías óseas es esencial para decidir, lo antes posible, un régimen terapéutico específico con el fin de evitar una mayor afectación esquelética. Si bien la biopsia ósea es, hasta el momento, el método más preciso para determinar el grado de compromiso óseo y el tipo de alteración, es una técnica traumática y presenta varios inconvenientes, como procedimiento largo y costoso, metodología compleja, un único sitio óseo de evaluación y subjetividad del profesional que la realiza^{6,7}. Asimismo, en la clínica diaria existe un gran número de pacientes renales en los cuales una biopsia ósea no está indicada y sin embargo muestran disturbios del metabolismo óseo¹⁵. Es por ello que la evaluación bioquímica de las alteraciones óseas sería un método incruento adecuado si se confirmara su correlación con la biopsia ósea.

La PTHi es el principal regulador del remodelamiento y actividad celular ósea, por ello fue ampliamente utilizada para evaluar bioquímicamente a la ODR¹⁶. En nuestro estudio, un 46% de pacientes predialíticos y un 80% de los HD presentaron niveles de PTHi moderados o muy elevados. Pero se debe tener en cuenta que la medición de PTHi en sí misma tiene inconvenientes metodológicos. En primer término, por tratarse de una hormona peptídica inestable, el tratamiento de la muestra es crítico, por lo que debe controlarse el tiempo entre la toma de muestra y su medición para obtener resultados confiables. En segundo lugar, la interpretación y significado de los niveles de PTHi en pacientes renales es dudosa debido a la resistencia esquelética a la PTH observada en la IRC, especialmente en pacientes predialíticos^{9,14}. En este sentido, Qi *et al.*⁸ sugirieron que niveles de PTHi entre 65 y 450 pg/ml no predicen el grado de remodelamiento óseo en pacientes en diálisis.

En nuestro estudio se observó un aumento en el remodelamiento con la severidad del HPT2°, evidenciado por una correlación positiva entre el nivel de los mar-

cadore bioquímicos óseos y el incremento en la PTHi. Asimismo, a igualdad en los niveles de PTHi, los sujetos predialíticos presentaron niveles de β CTXs y FAO similares a los de los HD, mientras que la gravedad del PTH2° alcanzada, como era de esperar, fue mayor en los pacientes HD acompañando el incremento de ambos marcadores bioquímicos al grado de IR. Asimismo es importante aclarar que esta correlación no se vió modificada en los pacientes predialíticos cuando se ajustó por filtración glomerular (FG) (datos no mostrados). En este sentido, estudios previos tampoco encuentran diferencias en los resultados cuando la correlación entre PTHi y marcadores tales como FAO o telopéptidos carboxilo-terminal del colágeno tipo I se ajustan por FG, indicando que el aumento en los marcadores se debería al PTH2° y no a la retención renal¹⁷. Estos resultados concuerdan con un estudio previo¹⁸ en pacientes con distintos grados de IRC en el cual la excreción urinaria de piridinolina (marcador de resorción menos específico que el β -CTX) no se vio afectada por el posible deterioro de la función renal. El presente estudio muestra que cuando la función renal de los predialíticos se encontraba francamente deteriorada, el porcentaje de sujetos que presentaban PTH2° y niveles elevados de resorción ósea eran similares (57% y 58% respectivamente) mientras que la formación ósea estaba aumentada sólo en el 36% de ellos. Contrariamente, sólo un 6% de los predialíticos con Ccr superior a 40 presentaban aumentos de la PTHi mientras que la resorción ósea se encontraba elevada en un 25% de los sujetos y la formación permanecía sin cambios. Estos hallazgos corroboran estudios previos que sugieren que en pacientes renales no siempre los niveles normales de PTHi serían indicativos de remodelamiento óseo normal¹⁹.

La literatura sugiere que los niveles de PTHi superiores a 120 pg/ml en pacientes con IRC predialisis se asocian a una disminución de la densidad mineral del hueso, lo que representaría un resultado estático de una resorción ósea aumentada por un largo período de tiempo¹⁷. Sin embargo, en nuestro estudio un 81% (35/43) de los predialíticos y un 35% (17/49) de los HD presentaron PTHi < 120 pg/ml y sólo el 19% (10/49) y el 4% (2/43) de ellos, respectivamente, tenían una resorción dentro del rango del grupo control. Este resultado sugiere que aun con valores inferiores a dicho nivel de PTHi los pacientes con IRC podrían presentar un aumento en la resorción ósea por causas diferentes al HPT2°, ya que como mencionáramos no se trataría de una mayor retención del marcador por disminución o falta en su excreción renal. Este último punto se corrobora con el siguiente hallazgo: del total de 35 pacientes con PTHi < 120 pg/ml, cuando la función renal estaba francamente deteriorada, el 93% y el 83% tenían un aumento en los niveles de β CTXs y FAO, respectivamente, y cuando el Ccr era superior a 40, el 69% y 31% permanecían con niveles elevados de β CTXs y FAO, respectivamente. Publica-

ciones previas²⁰⁻²⁵, utilizando marcadores de resorción menos específicos que el β CTXs, demuestran que la piridinolina y deoxipiridinolina se retienen a medida que la excreción de creatinina se ve afectada por la IR. Sin embargo, el bajo tamaño molecular del β CTX lo hace suficientemente pequeño como para no ser retenido, al menos hasta que no exista un deterioro grave de la función renal. Respecto de la FAO, su aclaramiento no es renal sino hepático, por lo cual no se encontraría afectado por el deterioro en la función renal²⁰.

Por otra parte, en el presente trabajo una gran proporción de sujetos predialíticos (54%) y de HD (20%) presentaban niveles de PTHi dentro del rango normal, (<65 pg/ml). Es en este punto donde radicaría la utilidad de los marcadores bioquímicos para controlar la presencia y la progresión de la ODR. Ellos reflejan la actividad metabólica de todas las células óseas del esqueleto y permiten evaluar los disturbios en el metabolismo óseo sin necesidad de métodos cruentos. En nuestro estudio, los niveles de FAO en los pacientes predialíticos con PTHi dentro del rango normal, aumentaron incipientemente sin diferir significativamente del grupo control, mientras que se encontraron francamente aumentados en los HD. Contrariamente, los niveles de β CTXs estaban aumentados aun en los sujetos predialíticos y se encontraban sumamente elevados en los HD donde el compromiso óseo es mayor. La diferencia que se observa entre la respuesta de los marcadores de formación y resorción se podría deber a distintos factores, tales como que los marcadores de formación son menos sensibles que los de resorción, tanto para demostrar un disturbio en el metabolismo óseo como para responder a una terapia antirresortiva¹⁷, o por la existencia de un desbalance entre los procesos de formación y resorción con predominio de esta última.

En la actualidad se considera que los marcadores no serían certeros en el diagnóstico de un paciente individual; sin embargo, de acuerdo a lo encontrado en el presente estudio, su utilidad radicaría en la medición periódica del remodelamiento óseo en sujetos con IRC para evaluar cualquier modificación que se produzca. Los marcadores óseos son de fácil realización y pueden repetirse todas las veces que sea necesario para determinar, en forma rápida, el grado del compromiso esquelético en un determinado paciente, su evolución en el tiempo y su respuesta a tratamientos específicos.

Por todo ello se puede concluir que aun sin la presencia de niveles elevados de PTHi existe un remodelamiento óseo aumentado desplazado hacia la etapa resortiva y la medición del β -CTXs sería una herramienta apropiada no traumática para detectar tempranamente la alteración ósea por IR. Otros factores tales como acidosis y aumento de citoquinas que favorecen la diferenciación osteoclástica, entre otras causas, podrían aumentar la resorción ósea y por consiguiente la pérdida de hueso

que elevaría el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas. La detección temprana de alteraciones en el remodelamiento óseo permitiría indicar medidas terapéuticas para prevenir el desarrollo de osteoporosis. Asimismo, una vez instalada la insuficiencia renal, la posibilidad de discriminar entre ODR de alto o de bajo remodelamiento es esencial para elegir el tratamiento adecuado²¹ y es allí donde determinar el aumento en el remodelamiento con mediciones periódicas de un marcador de formación y otro de resorción sería sumamente útil para identificar a los pacientes que requieran una evaluación posterior por biopsia ósea. A pesar de que los resultados obtenidos en el presente estudio son prometedores y que la medición del β -CTX sérico junto a un marcador de formación puede mejorar el seguimiento de los pacientes renales, la biopsia ósea continúa siendo el método de referencia para el diagnóstico de la ODR. Por ello, el reemplazo de la misma por la determinación de β -CTX sérico deberá esperar estudios en los que simultáneamente se realicen ambas determinaciones para demostrar la correlación existente entre ellas.

Agradecimientos: Se agradece la asistencia de la Técnica de Laboratorio Julia Somoza. Este trabajo fue parcialmente financiado por la Fundación de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas y por el subsidio UBA-BID 1201 OC AR PICT 06238.

Bibliografía

1. Cannata Andía JB. Osteodistrofia renal: consideraciones sobre su etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45: 575-584.
2. Martin K, Slatopolsky E. The parathyroid in renal disease. In: The Parathyroids. Bilezikian JP (ed.) New York: Raven, 1994. Chapter 41, p. 711-20.
3. Malluche HH, Ritz E, Lange HP, et al. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976; 9: 355-62.
4. Sherrard DJ, Ott SM, Maloney NA, Andress DL, Coburn JW. Uremic osteodystrophy: classification, cause and treatment. In Frame B, Potts J (eds). Clinical disorders of bone and mineral metabolism. *Amsterdam: Excerpta Médica* 1984, 254-59.
5. Salusky IB. Osteodistrofia renal en niños. *Arch Latin Nefr Ped* 2002; 2: 039-055.
6. Javara C, Armas JR, Palma A. Estudio de la osteodistrofia renal mediante biopsia ósea. La edad como factor independiente. Utilidad diagnóstica de los marcadores del remodelado óseo. *Nefrología* 2000; 20: 362-72.
7. Malluche HH, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1631-42.
8. Qi Q, Maunier-Faugere MC, Geng Z, et al. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 622-31.
9. Massry SG, Coburn JW, Lee D, Jowsey J, Kleeman CR. Skeletal resistance to PTH in renal failure: studies in 105 humans subjects. *Ann Intern Med* 1973; 78: 357-64.
10. Garnero P, Delmas PD. Measurements of biochemical markers: methods and limitations, In: Bilezikian JP, Raisz

- LG, Rodan GA (eds). Principles of bone biology, New York: Academic Press 1996, p 1277-79.
11. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (supl.2): S549 (review).
 12. Pedersen BJ, Raum P, Bonde M. Type I collagen C telopeptide degradation products on bone resorption markers. *J Clin Ligand Assay* 1998; 21: 118-27.
 13. Zeni S, Wittich C, Di Gregorio S, et al. Utilidad clínica de los marcadores de formación y resorción ósea. *Acta Bioq Clín Latinoam* 2001; 35: 3-36.
 14. Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, et al. Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:997-07.
 15. Malluche HH, Mawad H, Trueba D, Monier-Faugere MC. Parathyroid hormone assays-Evolution and revolutions in the care of dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59: 313-18.
 16. Parker CR, Blackwell PJ, Freemont AJ, Hosking DJ. Biochemical measurements in the prediction of histologic subtype of renal transplant bone disease in women. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 385-96.
 17. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 1084-93.
 18. McLaren AM, Isdale AH, Whiting PH, et al. Physiological variations in the urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 307-12.
 19. Ureña P, de Vernejoul M. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999; 55: 2141-56.
 20. Schmidt-Gayk N, Drüeke T, Ritz E. Non invasive circulating indicators of bone metabolism in uraemic patients can they replace bone biopsy? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 415-18.
 21. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: Comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002; 91: 103-11.
 22. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Procollagen type I C-terminal extension peptide in predialysis chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1992; 12: 246-51.
 23. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al. Bone Turnover Work Group. Diagnosis, assessment and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 558-65.
 24. Ibrahim S, Mojiminiyi S, Barron J. Pyridinium crosslinks in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2290-94.
 25. Ureña P, Ferreira A, Kung VT, et al. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 932-39.

[. . .]

Más en tanto que vano entretenías
con verdades minúsculas el alma,
las legiones de César por la tierra
el triunfo del inicuo dilataban.

Ni una censura te arrancó el injusto.
Ni una chispa de amor la turba esclava.
Tu sabías de Píndaro y Homero;
De los dioses también; del Hombre nada.

[. . .]

Arturo Capdevila (1889-1967)

*La fiesta del mundo, 1922. En: 26 poetas argentinos.
1810-1920. Selección de Juan Carlos Ghiano.
Buenos Aires: Eudeba, 1960, p 146*