

11213

1 lej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional
Instituto Mexicano del Seguro Social

CORRELACION DE HORMONA PARATIROIdea CON CALCIO
ANTES Y DESPUES DE LA PARATIROIdeCTOMIA SUBTOTAL
EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIdeIDISMO PRIMARIO

TESIS DE POSTGRADO
para obtener la Especialidad en
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA
p r e s e n t a

DR. DAVID DE JESUS AGUILAR SANDOVAL



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

I.M.S.S.

México, D. F.

1988

Vo Bo
[Signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAGINAS
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
PACIENTES Y METODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	13
TABLAS Y GRAFICAS	14-19
BIBLIOGRAFIA	20

RESUMEN

El calcio es reconocido como el principal regulador fisiológico de la secreción de hormona paratiroidea. La hipersecreción de PTH en hiperparatiroidismo primario está asociada a una regulación anormal del calcio a nivel celular. Pendientes de regresión lineal positivas PTH-Calcio se han descrito en hiperparatiroidismo primario por lo que se sugiere que la PTH es secretada por tejido paratiroideo anormal, y es independiente de los niveles sanguíneos de calcio. Este hecho es apoyado por la desviación de la pendiente de regresión a la derecha después de la cirugía es decir, al disminuir PTH disminuye el calcio en suero, por lo que, se considera que el tejido con función autónoma es extirpado en la cirugía. Con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario estudiamos 12 pacientes antes y después de la paratiroidectomía subtotal; se valoró la relación PTH-Calcio. 8 pacientes con diagnóstico histopatológico de adenoma y 4 de hiperplasia. Antes de la cirugía tanto los pacientes con adenoma como con hiperplasia presentaron una pendiente de regresión lineal positiva, pero no significativa para sugerir autonomía glandular. En el postoperatorio los pacientes con hiperplasia la pendiente de regresión lineal giró a la derecha pero no en forma significativa, en cambio en los pacientes con adenoma la pendiente de regresión lineal se desvió a la izquierda es decir, no obstante que los niveles de calcio se normalizaron, los valores de PTH (fracción carboxilo) permanecieron elevados, debido principalmente a que algu-

nos pacientes presentaron niveles disminuidos de depuración de creatinina y a que se determinó el fragmento carboxiterminal de la molécula de PTH, el cual es un fragmento inactivo y su eliminación es por filtración glomerular. Por esto concluimos que la determinación de PTHc tiene un valor limitado para sugerir autonomía del tejido paratiroideo en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

INTRODUCCION

El calcio es reconocido como el principal regulador fisiológico de la secreción de hormona paratiroidea (PTH). Concentraciones bajas de calcio estimulan, en tanto que las concentraciones elevadas inhiben la secreción hormonal, IN VIVO - (1).

La hipersecreción de PTH en hiperparatiroidismo primario está asociada a un aumento de la masa celular de las glándulas paratiroides y a una regulación anormal del calcio a nivel celular (2). Aún se desconoce la explicación de la autonomía de la secreción de PTH en relación a los niveles circulantes de calcio. Potts y varios de sus colaboradores han demostrado que la administración rápida intravenosa de calcio suprime los niveles plasmáticos de PTH en un 20 a 80% en pacientes con adenoma o hiperplasia y que la inducción de hipocalcemia con ácido etilendiaminetetracético (EDTA) se acompaña de secreción de PTH en estos mismos pacientes (3,4). Estudios recientes en cultivos de órganos y células han demostrado que la secreción de la hormona paratiroidea es inhibida por cantidades elevadas de calcio en la mayoría de los adenomas y glándulas hiperplásicas (5). Una variedad de explicaciones pueden ser dadas para conocer la supresión aguda de PTH en hiperparatiroidismo primario al administrar calcio endovenoso. Una hipótesis es que los cambios bruscos de los niveles circulantes de calcio son importantes para la supresión de PTH, ya que la hiper-

calcemia crónica del hiperparatiroidismo primario se acompaña de un incremento de PTH (6). Por otro lado, el umbral de supresión de PTH a los niveles sanguíneos de calcio se encuentra -- elevado en hiperparatiroidismo primario (3). Otra posible explicación de la supresión de PTH a la administración de calcio en hiperparatiroidismo primario, es que pueda existir secreción de PTH por las glándulas normales suprimidas y que ésta es inhibida a un nivel mayor después de incrementos adicionales de calcio sanguíneo.

Existen controversias sobre el valor de las determinaciones sanguíneas de hormona paratiroidea inmunorreactiva (PTHi) en el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (7). Esto se debe principalmente a la inmunoheterogeneidad de la PTH circulante (8). Actualmente existen 3 radioinmunoanálisis que utilizan antisueros con diferentes especificidades.

Uno es dirigido contra la fracción carboxiterminal de la molécula de PTH humana y reconoce la porción mayor de la PTHi en pacientes con hiperparatiroidismo primario, pero este fragmento es biológicamente inactivo (8). El segundo antisuero es dirigido contra la región aminoterminal y reconoce una pequeña proporción de la molécula en pacientes con hiperparatiroidismo primario; se considera biológicamente activa y refleja los cambios agudos de la secreción glándular de PTH(8).

El último antisuero es dirigido a la región media de la

molécula y su determinación se considera de alta especificidad hasta en el 90% de los casos, en el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario antes de la cirugía (9); en cambio los pacientes que presentan niveles normales altos de PTH éstos son inapropiados para los niveles elevados de calcio sanguíneo, debido a esto, para una interpretación precisa de los valores de PTH sanguíneos, se requiere conocer simultáneamente los niveles de calcio en sangre.

Existen discrepancias en el tiempo requerido para la normalización de PTH plasmática después de la paratiroidectomía subtotal. En un número significativo de pacientes con hiperparatiroidismo primario (40%) tarda hasta 2 semanas, (10). Debido a que la vida media de PTH sanguínea inmunorreactiva, región carboxiterminal, es de aproximadamente 7 horas (11), la elevación en suero después de éste tiempo se debe a una disminución de la depuración renal de la hormona, ya que éste fragmento se elimina por filtración glomerular. Se ha encontrado una clara relación entre los niveles elevados de PTH y función renal disminuida (12).

Pendientes de regresión lineal positivas PTH-Calcio se han descrito en hiperparatiroidismo primario (13) por lo que se sugiere que la PTH es secretada por tejido paratiroideo anormal en forma independiente de los niveles sanguíneos de calcio. Este hecho es apoyado por la desviación de la pendiente de regresión lineal PTH-Calcio a la derecha después de la

cirugía tanto en adenoma como hiperplasia de paratiroides. Es decir, al disminuir PTH, disminuye el calcio sanguíneo por lo que se considera que el tejido autónomo es extirpado en la cirugía (14).

El presente estudio tiene como objetivo conocer la relación de los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea inmutable (fracción carboxilo) con los niveles sanguíneos de calcio total antes y después de la paratiroidectomía subtotal en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron y trataron en forma consecutiva 12 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario por los -- servicios de Endocrinología, Cabeza y Cuello y patología del - Hospital de Especialidades del C.M.N. del I.M.S.S. en México - D.F.

Los pacientes fueron sometidos a cirugía de cuello por primera vez con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, la técnica quirúrgica varió de acuerdo a los hallazgos macroscopicos durante el transoperatorio; así en caso de adenoma se extirpó la glándula anormal y otra normal para realizar el --- diagnóstico histopatológico; en caso de hiperplasia se extirparon 3 glándulas, dejandose una marcada para futuras identificaciones. De acuerdo con el resultado histopatológico se clasificaron los pacientes en 2 grupos: Con adenoma grupo 1 y con hiperplasia primaria grupo 2.

El día de la cirugía por la mañana se tomaron muestras sanguíneas en número de 2 (-15 y 0') en ayuno, en reposo, en posición de decúbito dorsal; no se utilizó torniquete para la extracción de las muestras y los pacientes recibieron dieta de 800 mg de calcio al día por 5 días previos, no recibieron medicamentos. Posterior a la cirugía (72 horas) se tomaron nuevas muestras sanguíneas para determinar simultáneamente hor-

mona paratiroidea inmunorreactiva con técnica de radioinmuno-- análisis con anticuerpos de carnero anti-PTH que reconoce la - región carboxilo de la proteína de PTH; todas las muestras se- centrifugaron y el suero se congeló para ser procesadas al mis- mo tiempo en el equipo hPTH-c-k, con valores normales de 0.2 a 0.8ng/ml con un índice de variación intraensayo menor de 5%. - Así mismo se determinaron los niveles de calcio total en suero por autoanalizador (technicon II) con valores normales de 9 a- 10.8mg/dl.

En todos los pacientes se determinó depuración de crea- tinina endógena de 24 horas, 48 horas antes de la cirugía.

En cada uno de los grupos de pacientes los valores de - calcio total y PTHc fueron correlacionados linealmente; con -- calcio total en la coordenada x y PTHc en la coordenada y.

Se utilizó el coeficiente de correlación (r de Pearson). La significación de cada R se realizó por la prueba de t de -- Student. La comparación de cada grupo entre el preoperatorio - y postoperatorio se realizó por la prueba de t de Student apro- piada para los datos.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fué de 49 años (rango de 41 a 64 años) 9 fueron del sexo femenino y 3 del sexo masculino. La evolución promedio de la enfermedad fué de 6.4 años - (rango de 1 a 15 años). Tabla I.

El resultado histopatológico fué de adenoma en 8 casos- (66%) e hiperplásia primaria en 4 (34%).

En el preoperatorio tanto los pacientes con adenoma como hiperplásia presentaron hipercalcemia mayor de 10.8mg/dl.

Los valores preoperatorios de hormona paratiroidea en - su fracción carboxilo (PTHc) se encontraron elevados en los 8- pacientes con adenoma (100%) y en 3 pacientes con hiperplásia- (75%).

En el preoperatorio los pacientes con adenoma existió - correlación positiva ($r = 0.63$) entre los valores de calcio to tal y PTHc, ésta misma correlación se observó en pacientes con hiperplásia, con una pendiente de regresión positiva en ambas, (graficas 1 y 2).

En el postoperatorio, a las 72 horas, la correlación -- entre calcio total y PTHc en pacientes con adenoma fué negativa ($r = -.55$) y positiva en pacientes con hiperplásia ($r = 0.38$).-

En los pacientes con adenoma la PTHc permaneció elevada y el calcio total se normalizó (pendiente de regresión a la izquierda) gráfica 1; mientras que los pacientes con hiperplasia primaria tanto los valores de PTHc y calcio total se normalizaron (pendiente de regresión a la derecha) gráfica #2. Al compararse los valores del preoperatorio con los del postoperatorio -- todos los pacientes con adenoma presentaron una disminución de los valores de PTHc ($p < .05$) y calcio total ($P < .01$). En los pacientes con hiperplasia primaria la P fué de 0.05 tanto para PTHc como para calcio total, tabla 2.

La correlación entre los valores de depuración de creatinina de 24 horas y los valores de PTHc fué negativa ($r = -0.73$) con una $P < .05$ (gráfica 3).

DISCUSION

Se acepta generalmente que la secreción de PTH por las glándulas paratiroides normales es regulada por el calcio extracelular (1). Al utilizar una infusión con ácido etilendiaminetetraácetico (EDTA) en 7 adultos normales, Reitz y Weinstein (15) obtuvieron una pendiente de regresión lineal negativa al correlacionar calcio total y PTH, manteniendo una regulación inversa de PTH por los niveles sanguíneos de calcio, mientras lo contrario se observó en el estudio de Harrison y col. al aplicar el mismo análisis estadístico para la relación calcio total-PTH preoperatorio en pacientes con hiperparatiroidismo primario (14).

Estos resultados sugieren que existe una autonomía parcial tanto en adenomas como hiperplasia en pacientes con hiperparatiroidismo primario. En el estudio de Koivunen y col. (16) sus resultados fueron similares a los anteriores, sólo que la autonomía del tejido paratiroideo fué más evidente en adenomas que en hiperplasia primaria. En el presente estudio aunque encontramos una correlación positiva tanto en adenomas como en hiperplasia ésta no fué significativa para sugerir autonomía del tejido paratiroideo. En nuestros pacientes, los factores que pudieron contribuir a ello, es el número limitado de la muestra y el método de medición de PTH en nuestro laboratorio ya que Harrison y col. determinaron el fragmento aminoterminal en tanto que Koivunen y col. determinaron la fracción media de

la molécula de PTH, (14,16).

Los diversos estudios en la relación de calcio total--- PTH en el postoperatorio de pacientes con hiperparatiroidismo primario (14,16) muestran que la correlación positiva encontrada en el preoperatorio persiste, con un cambio de la pendiente de regresión lineal a la derecha, lo que indica que el tejido, paratiroideo autónomo fué extirpado. En nuestro estudio, éste cambio se observó en los pacientes con hiperplasia primaria pero no así en los pacientes con adenoma (graficas 1 y 2) la --- cual cambió a la izquierda. Los factores que pudieron contri--- buir a ello son: 1) El método utilizado, ya que nosotros medi mos la fracción carboxiterminal de la hormona paratiroidea, - mientras que en otros estudios (14,16) se determinó la frac--- ción amino y media de la misma respectivamente. 2) Tres de --- nuestros pacientes con adenoma presentaron niveles bajos de -- calcio lo que se sabe es un estímulo para la secreción de PTH- (9). 3) Otro factor es la disminución de la depuración de ---- creatinina, ya que el fragmento carboxiterminal se elimina por filtración glomerular. La correlación entre depuración de crea tinina y PTHc plasmática fué negativa ($r = -073$) con una ----- $P < .05$.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio nos llevan a las --
siguientes conclusiones:

- 1.- Se demostró correlación positiva, pero no significativa --
entre los valores de calcio total y PTHc en el preoperatorio, lo que no apoya la existencia de autonomía del tejido paratiroideo.

- 2.- En el postoperatorio de los pacientes con adenoma, la pendiente de regresión lineal no se desvió a la derecha (es decir en tanto los valores de calcio total se normalizaron, los niveles de PTHc permanecieron elevados). Esto se debió principalmente a que se midió el fragmento carboxiterminal, el cual es un fragmento inactivo y a que algunos de los pacientes presentaron niveles disminuidos de depuración de creatinina, por lo que la determinación de éste fragmento tiene un valor limitado para determinar autonomía del tejido paratiroideo en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

TABLA I. PACIENTES CON ADENOMA

PACIENTE	EDAD	SEXO	EVOLUCION	CALCIO* PREOP.	CALCIO POSTOP.	PTHc° PREOP.	PTHc POSTOP.	DEP. Cr.
1	42	M	14a	11.1	8.7	0.86	1.39	90.5
2	45	F	4a	11.4	9.4	11.34	0.35	100
3	41	F	1a	11.0	9.5	1.74	1.04	90
4	45	F	5a	11.3	8.7	2.79	0.35	50
5	56	F	1a	11.1	9.6	2.79	0.35	98
6	54	F	1a	11.3	9.8	1.21	0.35	99
7	64	M	5a	14.4	9.1	9.24	2.74	35
8	42	F	6a	14.1	8.2	8.02	2.26	48

* N: 9 - 10.8 mg/dl.

° N: 0.2-0.8 ng/ml.

TABLA II. PACIENTES CON HIPERPLASIA

PACIENTE	EDAD	SEXO	EVOLUCION	CALCIO* PREOP.	CALCIO POSTOP	PTHc° PREOP.	PTHc POSTOP.	DEP. Cr.
1	54	F	15a	11.3	8.5	5.93	0.69	72
2	49	F	4a	11.7	8.5	3.84	2.09	58
3	38	F	13a	11.0	9.9	1.39	1.74	61
4	60	M	9a	11.0	8.6	0.69	0.35	69

* N : 9 - 10.8mg/dl

° N : 0.2-0.8ng/ml

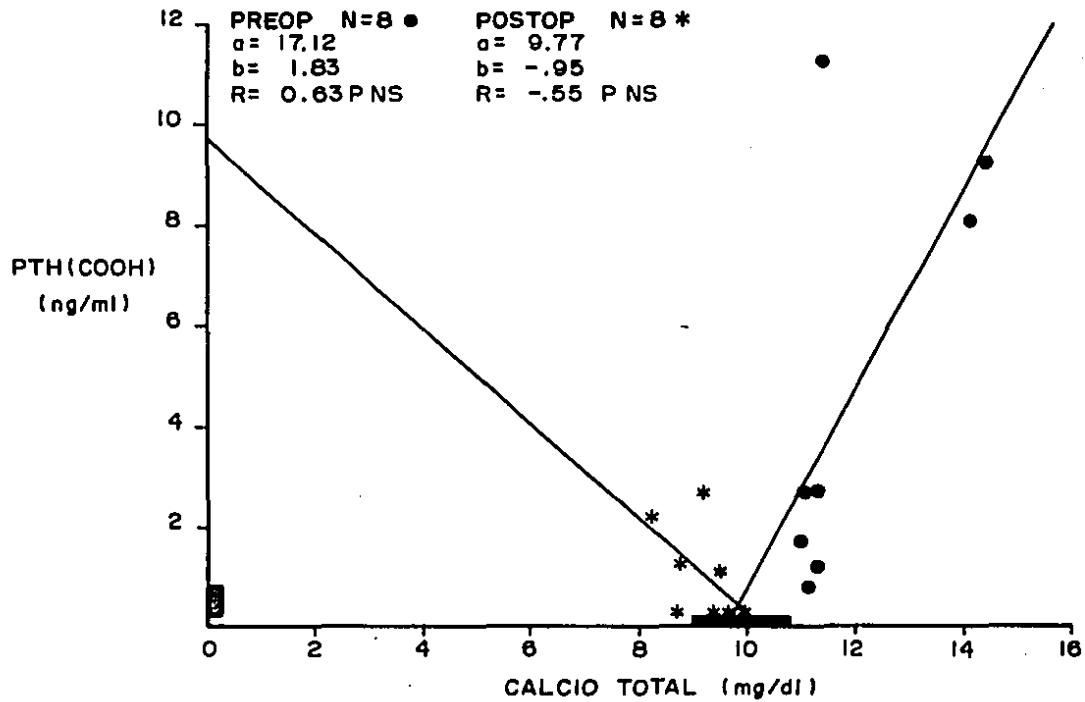
TABLA III

	PREOPERATORIO		POSTOPERATORIO
ADENOMAS:			
PTHc (ng/ml) ^o	4.74 _± 3.84	P < .05	1.1 _± .7
CALCIO (mg/dl) ["]	11.90 _± 1.20	P < .01	9.1 _± .4
HIPERPLASIA:			
PTHc (ng/ml)	2.96 _± 2.03	P NS	1.07 _± .2
CALCIO (mg/dl)	11.25 _± 0.20	P NS	8.70 _± .4

^oN : 0.2-0.8 ng/ml.

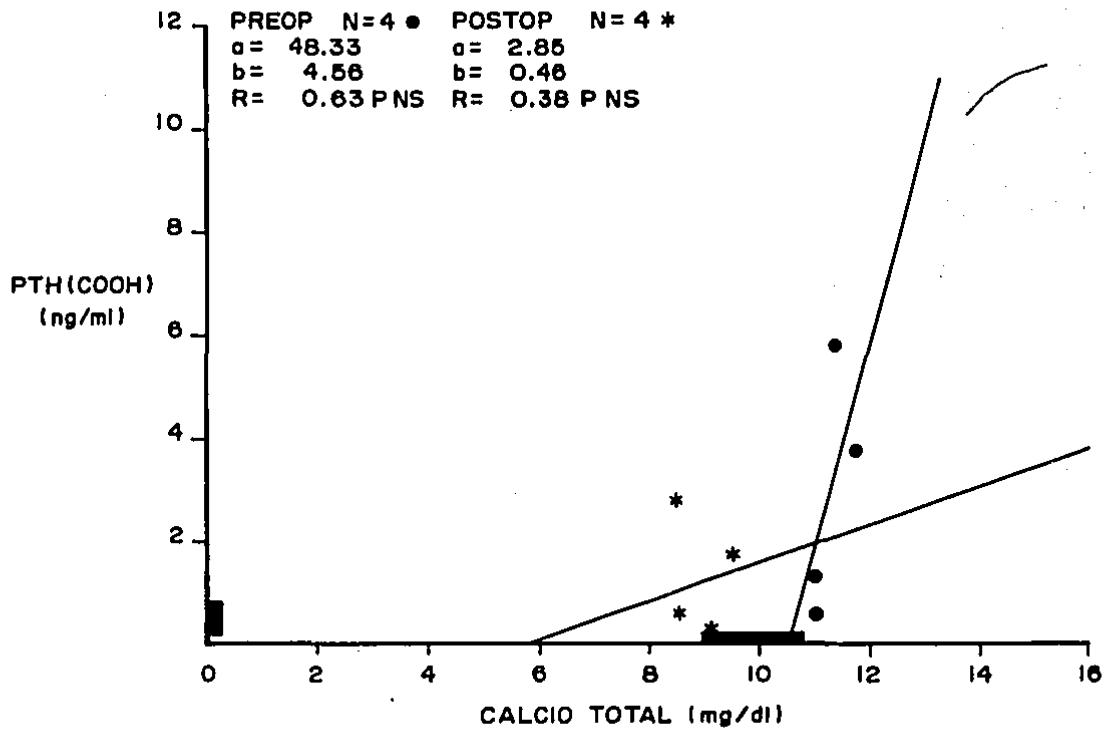
["] N: 9-10.8 mg/dl.

ADENOMAS



(GRAFICA #1)

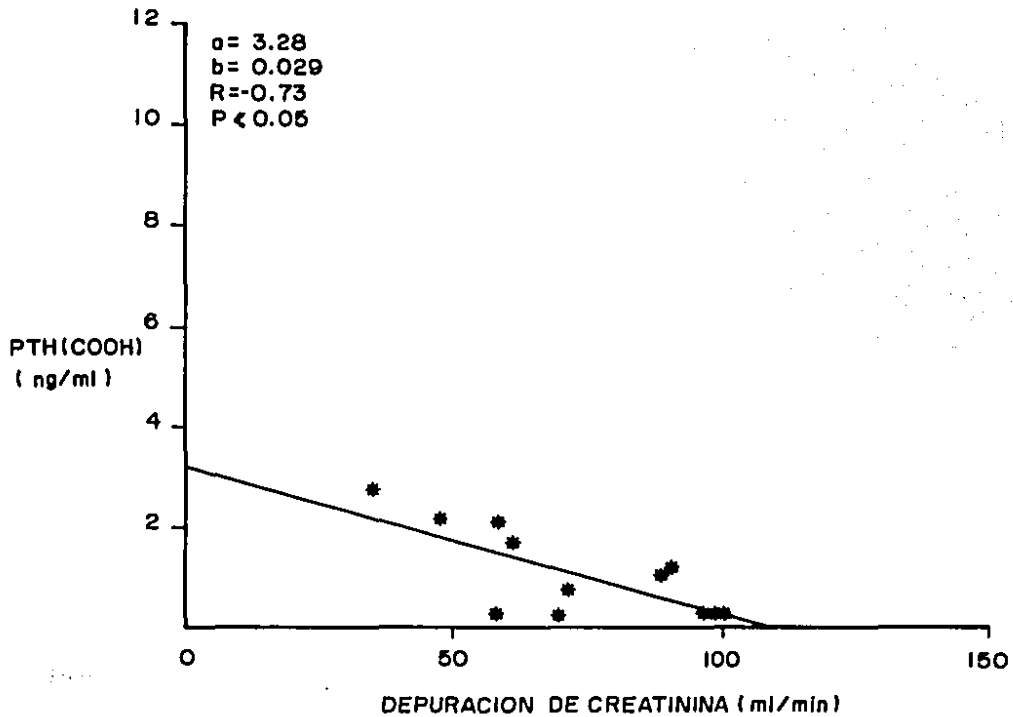
HIPERPLASIAS



(GRAFICA # 2)

ESTE TEXTO NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA.

19



(GRAFICA # 3)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- HALVORSEN JF, GAUTVIK VT, GAUTVIK KM. "Improved diagnosis of primary hyperparathyroidism by defining the inverse relationship between serum immunoreactive parathyroid hormone and calcium". Scand J Clin Lab Invest. 1986; 46:435-442.
- 2.- BROWN EM, "Foru-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue". J Clin Endocrinol Metab. 1983; 56:572-576.
- 3.- Murray TM, Peacock M, Powell D, et al. "Non-autonomy of hormone secretion in primary hyperparathyroidism". Clin Endocrinol 1972; 1: 235-246.
- 4.- PTTs JT, Jr, MURRAY TM, PEACOCK M. et al. "Parathyroid hormone sequence, synthesis, immunoassay studies". Am J Med, 1971; 50: 639-649.
- 5.- BROWN EM, MURRAY F, BROADUS AE, MARX SJ, GARDNER DG, SPIEGEL AM, and AURBACH GD. "Human parathyroid autografts: Comparison of function in vivo and in vitro". J Clin Endocrinol metab. 1979; 48: 648-654.
- 6.- MAYER GP, HABENER JF, POTTS JT Jr. "Parathyroid hormone secretion in vivo. Demonstration of a calcium-independent non suppressible component of secretion". J Clin Invest.- 1976; 56: 678-683.

- 7.- POOLE GV, ALBERTSON DA, MYERS RT. "Is serum parathormone-assay necessary in evaluating primary hyperparathyroidism, The American Surgeon. 1986; 52: 170-173.
- 8.- ARNAUD CD, ZOLDSMITH RS, BORDIER PJ, SIZEMORE GW, LARSEN-JA, "Influence of immunoheterogeneity of Circulating parathyroid hormone on results of radioimmunoassays of serum in man". AM J Med. 1974; 56: 785-793.
- 9.- DUH QY, ARNAUD CD, LEVIN KE, CLARK OH. "Parathyroid hormone Before and after parathyroidectomy". Surgery. 1986;-100:1021-1031.
- 10.- GOLTZMAN D, GOMOLIN H, DeLEAN A, WEXLER M, MEAKINS JL, -- "Discordant disappearance of bioactive and immunoreactive parathyroid hormone after parathyroidectomy". J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58:70-75.
- 11.- SEGRE GV, NIAL HD, TABENER JF, POTTS JT. "Metabolism of - parathyroid hormone, physiologic and clinical significance". AM J Med 1974; 56: 774-784.
- 12.- MARCUS R, MADVIG P, YOUNG G. "Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal-humans" J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58: 223-229.

- 13.- PURNELL DC, SCHOLZ DA, SMITH LH. "Treatment of primary -- hyperparathyroidism" AM J Med. 1974; 46:800-809.
- 14.- HARRISON TS, DUARTE B, REITZ RE, PRINCENTHAL R, SEATON JF BADER EM, GRAHAM WP. "Primary hyperparathyroidism: Four - to eight year postoperative follow-up demonstrating per-- sistent functional insignificance of microscopic parathy-- roid hyperplasia and decreased autonomy of parathyroid -- hormone release". Ann Surg 1981; 194:429-437.
- 15.- REITZ RE, WEINSTEIN RL. "Parathyroid hormone secretion in familial vitamin D resistant rickets". N Engl J Med. --- 1973; 289-941.
- 16.- KOIVUNEN DG, EUICK MK, SEATON JF, HARRISON TS. "Early --- post operative function of suppressed parathyroid glands- with microscopic hyperplasia. Surgery 1986; 100: 1011- -- 1019.