

IMPORTANCIA DEL DOSAJE DE PARATHORMONA INTRAOPERATORIA

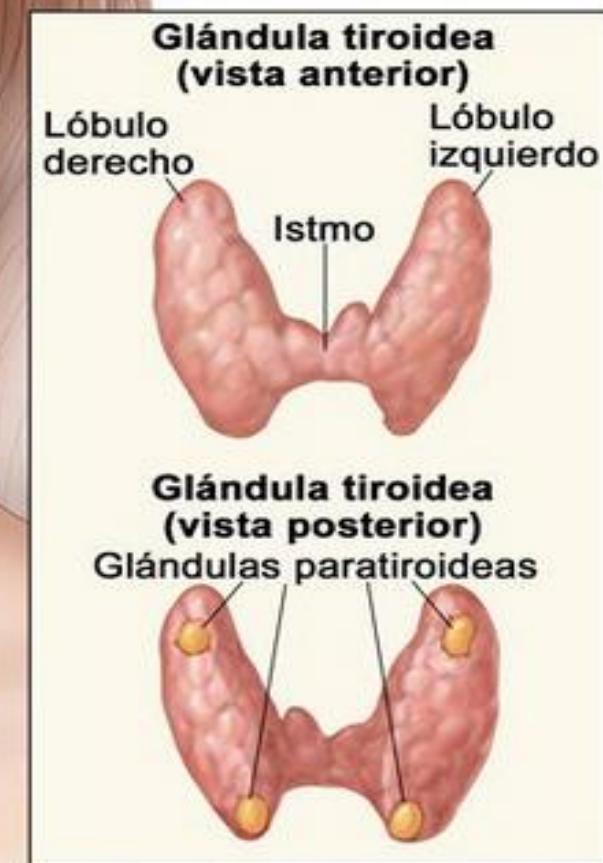
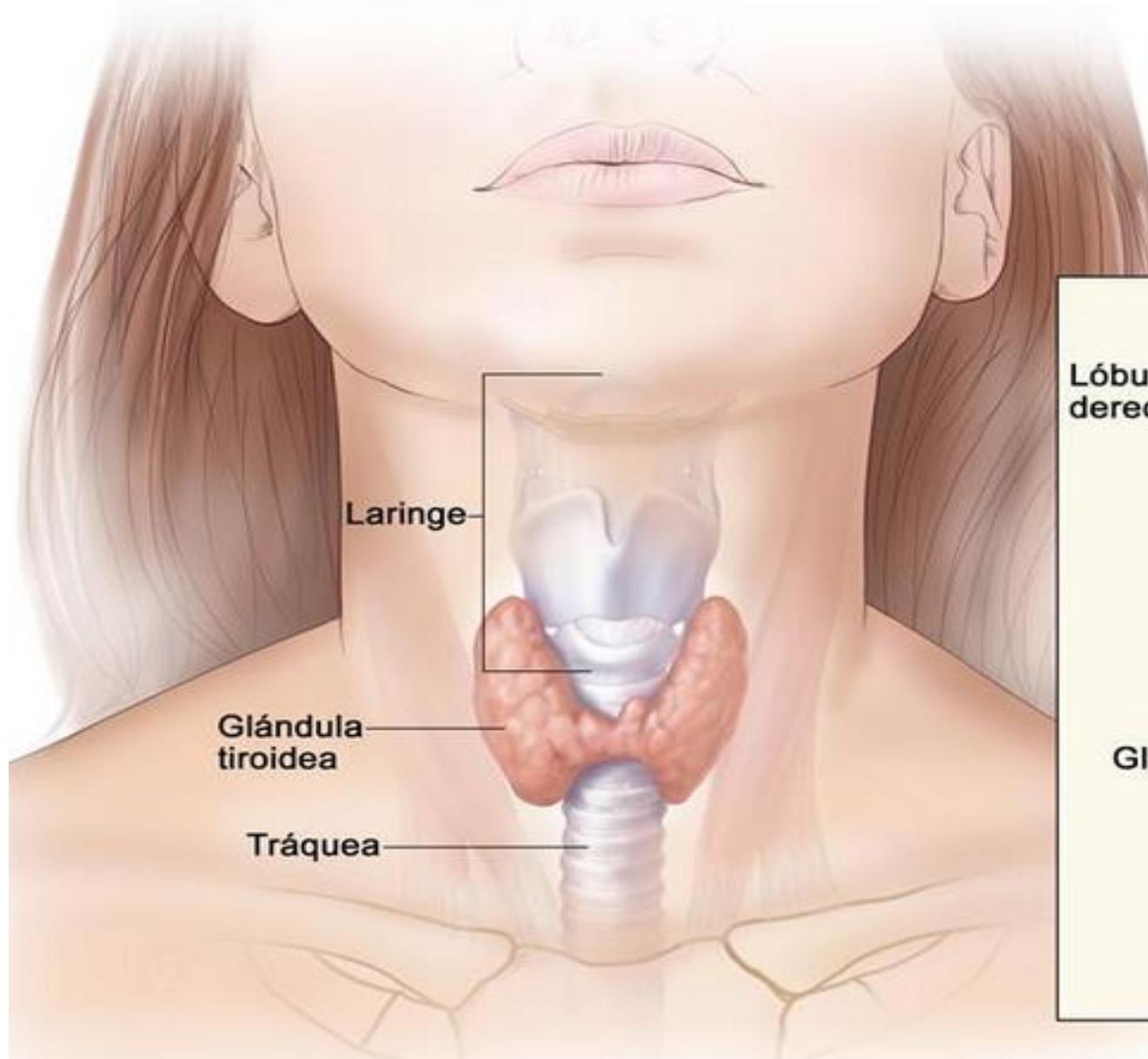
*X JORNADAS BIOQUÍMICAS
PROVINCIALES 2018*

BIOQ. VALERIA GARCÍA
BIOQ. MARIANA ROCCA

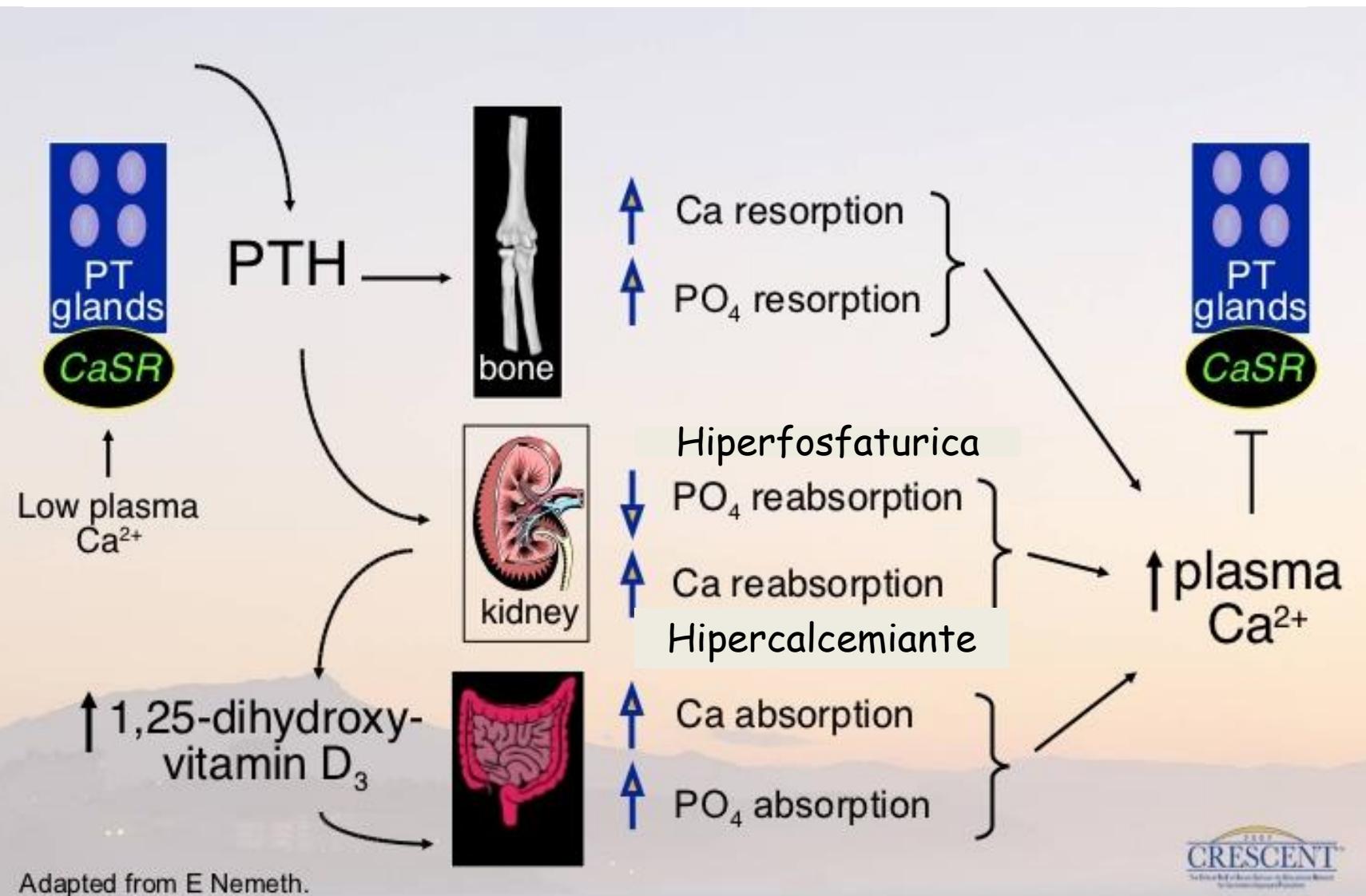
*HOSPITAL CASTRO RENDÓN
SERVICIO DE LABORATORIO
ENDOCRINOLOGÍA*



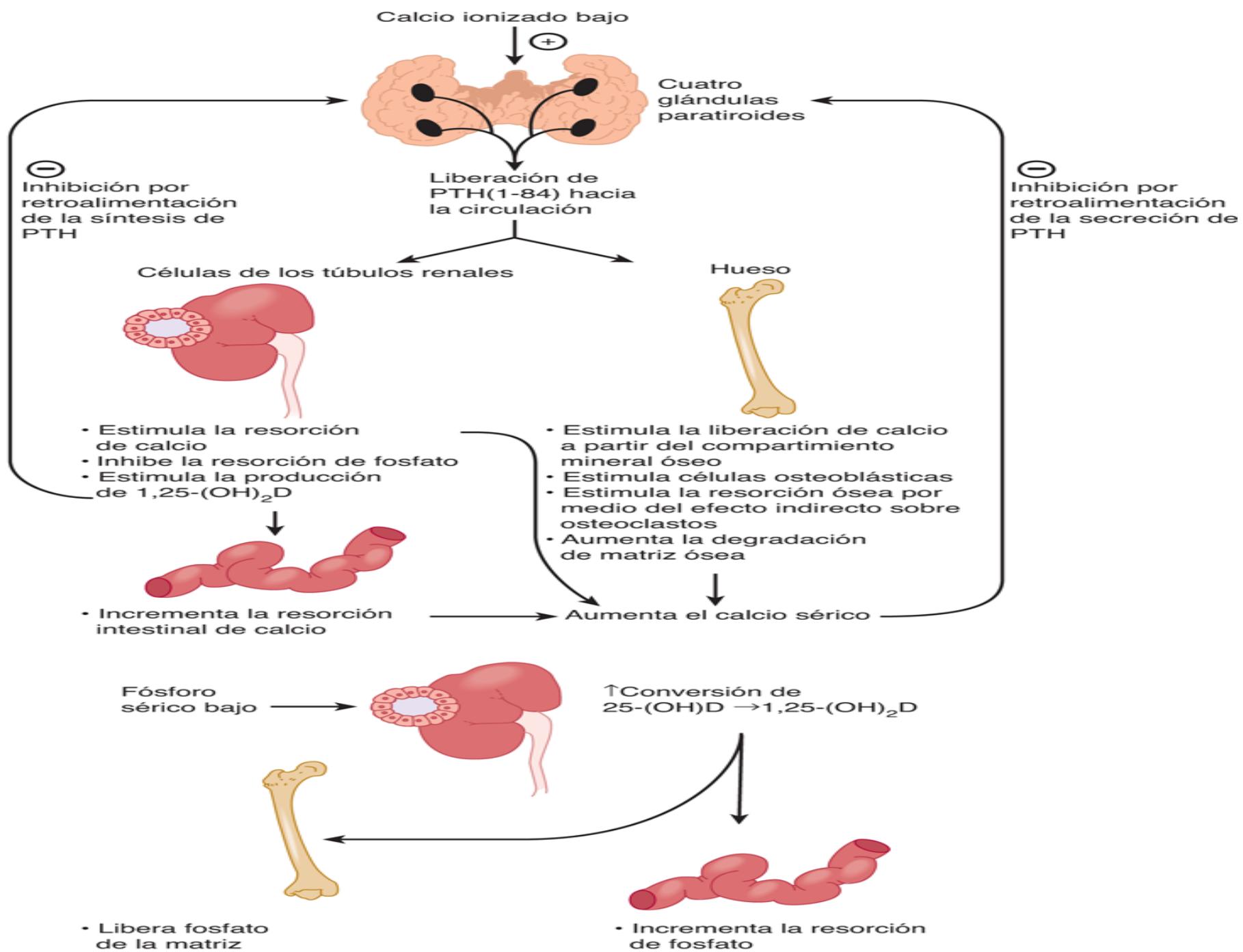
GLANDULAS PARATIROIDES



Regulación del calcio plasmático

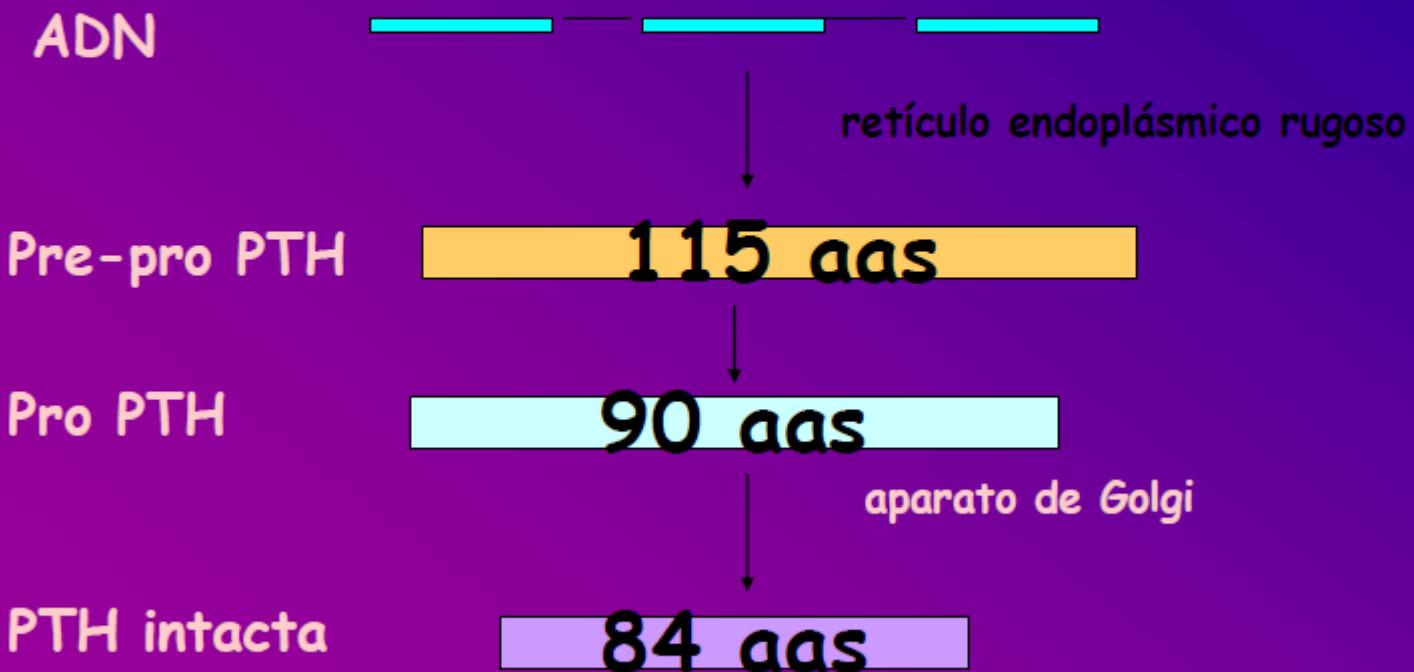


Adapted from E Nemeth.

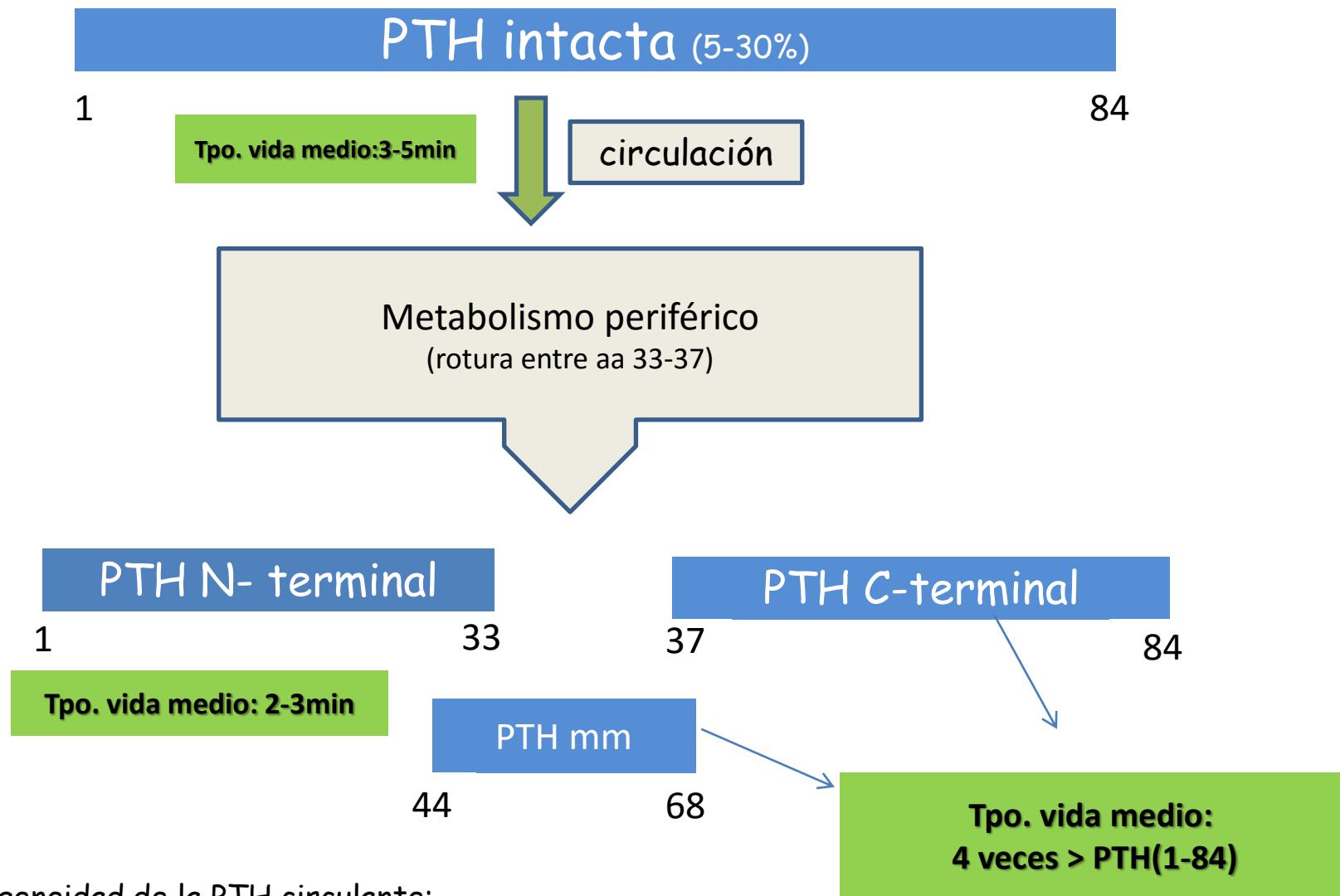


PARATHORMONA

Cromosoma 11



PTH Fragmentos circulantes



- Heterogeneidad de la PTH circulante:
PTH intacta, COOH terminal, NH₂ terminal, medio molecular

Medición de PTHi (PTH intacta)

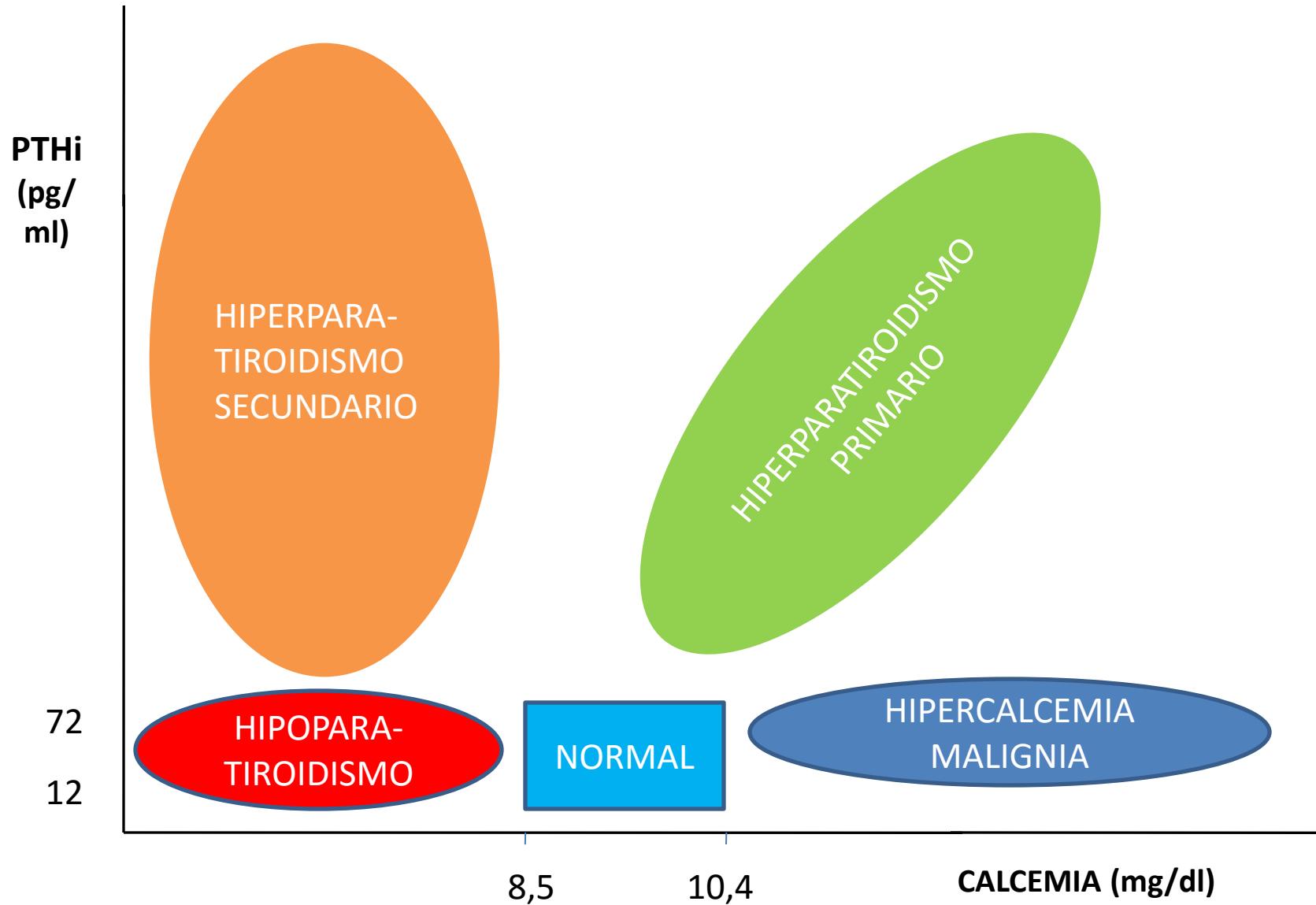
Factores que complican el desarrollo de adecuados ensayos inmunológicos:

- la hormona circula a muy bajas concentraciones
- la molécula intacta tiene corta vida media
- extensivo catabolismo
- los fragmentos tienen larga vida media
- La molécula intacta posee 5 diferentes epitopes antigenicos
- Met.inmunométricos: doble Ac.
 - Aumento Sensibilidad
 - Especificidad y alta precisión,
 - Simplicidad técnica con curvas dosis-rta hasta 3 veces el valor normal y rapidez en la determinación

Medición de PTHi en práctica clínica

- Diagnóstico de Hiperparatiroidismo (HPT) Primario.
- Evaluación de la severidad del Hiperparatiroidismo (HPT) Secundario en ERC (enf.renal crónica) y otras patologías.
- Diagnóstico de Hipoparatiroidismo Primario.
- Diagnóstico diferencial de Hipercalcemias de origen tumoral.

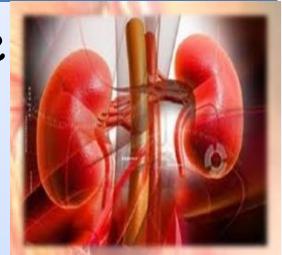
PTHi en la practica clínica



Hiperparatiroidismo(HPT) secundario a ERC

La disminución de la función renal produce alteraciones metabólicas (deficiencia de vitamina D, calcio, fósforo) que dan lugar a la aparición de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH).

- Hipocalcemia: aumenta la secreción de PTH que ocasione movilización de sales de calcio de los huesos.
 - Hiperfosfatemia: disminuye la hidroxilación del 25(OH) vit D en riñon y favorece la hipocalcemia.
 - Deficiencia de Calcitriol(1,25(OH)2vit. D) : no produce el feedback negativo sobre la síntesis de PTH
- producen....
- síntesis y secreción de PTH
proliferación e hiperplasia de las células paratiroides



El HPT se asocia:

- Hipertrofia ventricular izquierda
- Alteración de la tolerancia a la glucosa
- Dislipemia,dolor articular
- Travéculas óseas,fracturas,Osteoporosis
- Calcificaciones Vasculares: arritmias y muerte
- Mortalidad cardiovascular(cause mas frecuente en pac. con diálisis)



PARATHORMONA INTRAOPERATORIA (PTHio)

- La paratiroidectomía (PTCx) es el tratamiento de elección para el HPT primario y secundario que no responde al tratamiento médico.
- Consiste en la exploración bilateral del cuello para identificar las glándulas anormales.
- Para la identificación preoperatoria de las glándulas se utilizan técnicas de imágenes (ECO y/o Tc-Sestamibi con correlación quirúrgica variable), para valorar tamaño glandular, presencia de glándulas ectópicas, glándulas supernumerarias.
- Localización intraoperatoria mediante anatomía patológica.

Debido a que la vida media de PTHi es de 3 a 5`, se ha estudiado su utilidad para guiar al equipo quirúrgico.

Indicaciones de Paratiroidectomía (PTCx)

- Pacientes con HPT primario(Adenoma)
- Pacientes con HPT 2º severo en > de 2 determinaciones separadas por 3 meses y con tto continuado con calcimiméticos(cinacalcet), calcitriol o análogos, o la combinación de calcimimético con calcitriol o análogos, asociado con uno o más de los siguientes:
 - Hipercalcemia o hiperfosfatemia refractaria al tratamiento médico.
 - Hipercalcemia o hiperfosfatemia durante el tratamiento con calcitriol o análogos de vitamina a pesar de la utilización de quelantes del P sin Ca.
 - Glándulas paratiroides de un tamaño mayor o igual a 0,5 cm³ de volumen o mayor o igual a 10 mm de diámetro medida por ecografía.
 - En el trasplante renal funcionante, la PTCx está indicada con HPT persistente luego de un año, asociado a hipercalcemia persistente.

Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina

Walter G. Douthat¹, Mauro Castellano¹, Leandro Berenguer¹, M. Alejandra Guzmán¹, Javier de Arteaga¹, Carlos R. Chiurchiu¹, Pablo U. Massari¹, Gabriela Garay², Raúl Capra², Jorge L. de La Fuente¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba. Carrera Postgrado en Nefrología, Universidad Católica de Córdoba. Fundación Nefrológica de Córdoba (Argentina)

² Laboratorio de Química Clínica. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba (Argentina)

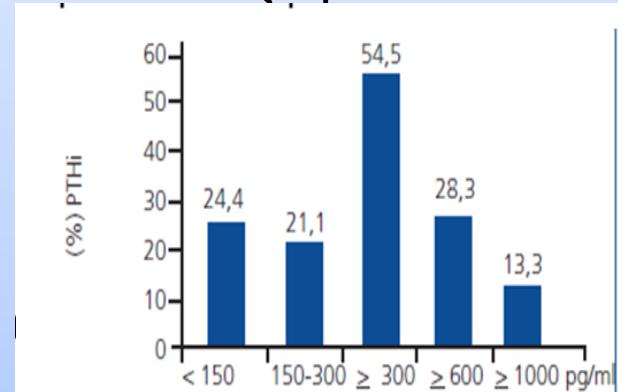
Nefrologia 2013;33(5):657-66

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12009

- 1210 pacientes, de 25 centros de diálisis de Argentina. Representando un 4,7 % de la población en diálisis.
- PTHi óptimo: 150 a 300 pg/ml (guías KDOQI)

A diferencia de lo observado en el estudio multinacional (5 países europeos) llamado DOPPS I y II

(PTH>300 pg/ml=26%), los datos de Argentina muestran una mayor proporción de pacientes con HPT 2º (PTH>300 pg/ml=54,5%), inclusive un elevado número de pacientes con valores severamente aumentados (PTH>1000 pg/ml)



Nefrología 2013;33(5):657-66, Walter G. Douthat¹,

- Una explicación seria el tipo de terapéutica utilizada actualmente, que es de los años 80 y 90, por abandono del tto..
- Hiperfosfatemia: captores de fósforo basados en calcio (acumulación de calcio extraósea, calcificaciones metastásicas y vasculares dando incremento de la mortalidad cardiovascular).
- Hiperparatiroidismo: calcitriol

Monitoreo de Parathormona intraoperatoria (PTHio)

OBJETIVOS:

- Permite confirmar bioquímicamente que todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante ha sido resecado.
- Señala la presencia de tejido hiperfuncionante adicional por insuficiente caída de PTHio, para detectar patología paratiroidea residual (tejido remanente, tejido ectópico o supranumerarias)
- Ensayos de PTHio rápida permiten al cirujano obtener datos funcionales en quirófano confirmando adecuada resección.
- Equipamiento y bioquímicos especializados para la práctica e interpretación de los resultados.

Rapid Intraoperative Parathyroid Hormone Testing With Surgical Pathology Correlations

The “Chemical Frozen Section”

Luis A. Guarda, MD

Revisión de las PTCx del 2002 en Florida Hosp Medical Center, que incluyan PTHio (nº total: 141: 125 HPT 1°, y 16 HPT 2°), comparándolas con A. Patológica y peso de las mismas.

- Se determinó PTHio basal (pre inicio Cx) y a los 10 min.
- Se consideraba finalizada la Cx cuando
 - PTHio < 50% HPT 1°
 - PTHio < 80% HPT 2°
- El seguimiento de los pacientes fue entre 1 y 22 meses.

HPT primario

- 3 pacientes no alcanzaron el objetivo de finalización y requirieron nuevas intervenciones, en donde se encontraron glándulas adicionales.

HPT secundario

- El único paciente que no alcanzo el objetivo de descenso de PTHio fue al que se le extrajeron 3 glándulas. No se observo hipercalcemia en el seguimiento.

Patient Sex/ Age (y)	Parathyroid Gland Weight (mg)	Parathyroid Hormone Level (pg/mL)*			Calcium Level (mg/dL)	
		Baseline	Postoperative	Change (%)	Preoperative	Postoperative†
F/54	3,670	726	82	88.7	12.9	8.7
F/57	4,300	961	32	96.7	NA	9.8-10.2
M/54	4,927	NA	24	—	NA	10-10.3
F/32‡	1,230	2,500	147	94.1	9.2	7.8
M/34	1,290	1,311	97	92.6	NA	NA
F/60	1,725	1,532	NA	—	NA	9.3
M/39‡	3,100	1,772	254	85.7	9.4	7.9
M/45	1,100	2,500	166	93.4	9.0	7.5
M/55	4,135	1,863	120	93.6	10.7	7.7.6
M/35	3,204	613	75	87.8	10.4	NA
M/46	2,480	2,500	81	96.8	10.9	6.5-8.3
F/55	2,230	290	54	81.4	12.5	10.2
F/71	2,660	1,900	100	94.7	11.1	7.5-9.4
M/31	2,359	393	59	85.0	12.0	9.9
F/33	690§	NA	610	—	7.6	5.7-5.9
M/34	2,876§	1,786	117	93.4	11.7	6.6-10.2

A randomised study on a new cost-effective algorithm of quick intraoperative intact parathyroid hormone assay in secondary hyperparathyroidism

- Estudio Prospectivo, aleatorizado de 102 pacientes con ERC en HD y diagnostico de HPT 2º, en Cracovia(Polonia) entre el 2002 - 2003.
- Objetivo: Determinar el costo y el impacto del dosaje de 6 dosajes de PTHio (A) versus 2 dosajes en distintos tiempos (B).
- Se realizo seguimiento hasta los 6 meses con determinaciones de Ca y PTHi.
- La tasa de éxito (normalización del Ca y la PTHi a los 3 meses), fue del 96,1% (A) y del 98% (B).
- 3 pacientes no alcanzaron el objetivo (A:2 y B:1) fueron identificados por la PTH io sin que el equipo quirúrgico logre identificar el tejido remanente.

- 17 a 20 % tuvieron tejido ectópico en Timo, 10 % eran glándulas supernumerarias
- La precisión diagnóstica de la prueba PTH io fue del 100 % en ambos grupos.
- El grupo B demostró disminución tiempo PTCx (96.7 ± 19.2 min vs 128.0 ± 16.1 min ; $P <0.001$) y costo ($\text{€ } 47.45 \pm 7.92$ vs $\text{€ } 135.02 \pm 7.48$ $P <0.001$).

Time after resection	group A			group B	
	iPTH ± SD	(% ± SD) ^b	P ^c	iPTH ± SD	(% ± SD) ^b
Preoperative baseline	1519.8±820.4	0±0	1.0	1474.5±702.1	0±0
Pre-excision (0 min)	1552.1±792.5	-3.0±10.6	<0.001	NC	NC
Post-excision (5 min)	511.0±252.3	65.4±4.1	<0.001	NC	NC
Post-excision (10 min)	316.2±152.5	78.5±2.8	<0.001	319.0±142.8	77.9±3.1
Post-excision (20 min)	215.8±102.9	85.2±2.7	<0.001	NC	NC
Post-excision (60 min)	66.5±35.9	95.1±2.1	<0.001	NC	NC
Follow-up (1 month)	29.4±7.7	97.5±1.0	<0.001	27.7±7.3	97.7±1.0
Follow-up (3 months)	32.1±5.3	97.3±1.2	0.04	30.7±5.4	97.4±1.3
Follow-up (6 months) ^d	34.7±5.6	97.5±1.6	0.02	35.3±11.0	97.0±1.6

Protocolo PTHio

Tiempos :

- **PTHio Basal:** durante la inducción anestésica
- **PTHio 10min:** a los 10 minutos luego de la resección de las paratiroides patológicas

Si....

PTHio < 50% en HPT Primario

PTHio < 80% en HPT secundario

CIRUGÍA EXITOSA !!!

- En caso de no descender continuar dosajes cada 5 minutos hasta lograr el descenso esperado o hasta que el cirujano de por finalizada la cirugía.

- Metodología:

EQLIA (Advia Centaur XP)

PTH intacta (PTHi)

Tiempo análisis: **17 min.**

V.ref:12-72 pg/ml

Sensib. 2,5-1900 pg/ml

- Es lábil y puede fragmentarse.
- La inestabilidad depende del tiempo y la temperatura.
- Muestra recomendada: plasma con EDTA, centrifugada y separada rápidamente.

Temperatura	Estabilidad del plasma c/ EDTA	Estabilidad del suero
Temp.ambiente	8 horas	4 horas
4°C	72 horas	48 horas
-70°C	8 meses	-

- En paralelo a la PTHio 10min. se toman **biopsias de tejido intraquirofano** para determinar citológicamente si es tejido paratiroides.
- Por su tamaño resulta difícil distinguirlas de un ganglio linfático y pueden ser removidas en las extirpaciones completas de la tiroides.
- El 16% de los pacientes tienen un aumento significativo de los niveles de PTH debido al manipuleo del tumor durante la disección. Con lo cual a los 5 min no observaremos probablemente suficiente caída ya que no se logró lavar la PTH que salió a circulación

Estadística PTH io 2018

Pte	Eco Previa	Fecha CX	PTH Basal io (pg/ml)	PTH io 10'(pg/ml)	PTH post (pg/ml)	Biopsia	Persist.	Recurr.
1	Si	24/01/2018	3000	110 (96%)	<3	4 PT	No	No
2	Si	25/04/2018	2320	243 (89%)	107	4 PT	Si	No
3	Si	25/04/2018	1700	268 (84%)	<3	1 PT 1 Tejido adiposo	No	No
4	Si	05/07/2018	2100	610 (71%)	160	2 Tej. Fibroadiposo 3 PT	Si	No

Pte 3: es un persistente del 30/11/17, PTH post 861 pg/ml,
 Biopsia: 4 PT(PARATIROIDES)

Definiciones

- **Persistencia:** persistencia del HPT cuando el valor de PTH obtenido luego del 1º o 2º día del posoperatorio es mayor de 60 pg/mL, (inicialmente tto medico, falta de respuesta PTCx).
- **Recurrencia:** El valor de PTH es mayor de 250 pg/mL luego de 6 meses de la cirugía y que requiera en su evolución nueva PTCx, según la bibliografía se presenta el 10% de las intervenciones.

Conclusiones

- El ensayo de PTHio, permite **identificar** pacientes con tejido paratiroideo hiperfuncionante **supernumerario**, dando indicaciones claras para la tiroidectomía transcervical.
- La PTHio es el único método que permite el diagnóstico de **menos 4 glándulas paratiroides** limitando la exploración del cuello y el mediastino superior.
- Sin embargo, la PTHio no mejora la tasa de curación si se compara con la exploración bilateral estándar del cuello con tiroidectomía de rutina, es rentable y cumple con el concepto de minimizar el grado de cirugía sesgada.
- Cirugías menos extensas, menos invasivas, mas eficaces y con una menor morbilidad.

Conclusiones

- No omitir la biopsia intraoperatoria, en especial al realizar PTX más TTX
- En PTX sangrantes, desprolijas y con gran manoseo local puede dar falsas elevaciones.
- Incorporación de medición de PTHio que nos permitió disminuir el tiempo de espera del resultado de la PTH de 1 hora a 17 min.
- La ventaja de la PTH intraoperatoria es el costo muy bajo. Si se tienen en cuenta los resultados en términos de sensibilidad, especificidad, precisión y costo, la medición intraoperatoria de PTH puede considerarse una alternativa viable al quirófano.
- Menor cantidad de reintervención quirúrgica.

GRACIAS POR SU ATENCION !!!



Hospital Castro Rendón

Sector Endocrinología

Contactos

Bioq. Valeria García: vgarcia@hospitalneuquen.or.ar

Bioq. Mariana Rocca: marianacrocca@hotmail.com

Bioq. Guillermo Álvarez: ralvarez@hospitalneuquen.org.ar

Bioq. Cecilia Torres

Teléfono: 4490800 int 296.

JORNADA PROVINCIAL DE PESQUISA NEONATAL

Lugar: Zapala

Fecha: viernes 14 de
Septiembre

Los esperamos!!!!

Inscripción:
maternidadeinfancianqn@gmail.com



**¡Un análisis
simple y gratis...
puede evitar problemas!**

- Permite la detección de enfermedades metabólicas congénitas de los recién nacidos, que pueden traer consecuencias como daños cerebrales y físicos. (Fibrosis Quística, Galactosemia, Fenilcetonuria, Déficit de Biotinidasa, Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Suprarrenal Congénita).
- Se hacen con una gota de sangre, tomada de talón entre las 48 horas y el quinto día de nacimiento.
- La legislación vigente declara la obligatoriedad del exámen de pesquisa neonatal en todos los recién nacidos a fin de intaurar un tratamiento precoz.

La detección de las enfermedades metabólicas es muy importante y es el derecho de su bebe