



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UIM ENDOCRINO EXPERIMENTAL.

**TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E  
IMAGENOLÓGICAS DEL CÁNCER DE TIROIDES INCIDENTAL EN  
PACIENTES OPERADOS POR HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO  
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE:

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ

TUTORES:  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

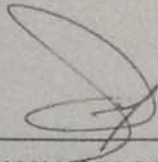


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

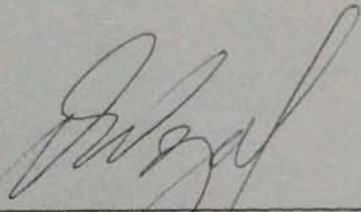
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



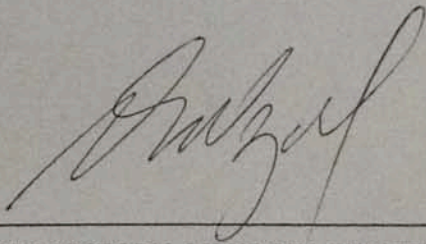
---

**DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
ASESOR CLÍNICO  
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 25/01/2016

**M.C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas del cáncer de tiroides incidental en pacientes operados por hiperparatiroidismo primario en un hospital de tercer nivel**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-4

ATENTAMENTE

**DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

<b>1. Datos del Alumno</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/ Especialidad No de Cuenta Correo electrónico	Balcázar Hernández Lourdes Josefina 55-57710278 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Endocrinología 304083491 <a href="mailto:ludab_2@hotmail.com">ludab_2@hotmail.com</a>
<b>2. Datos de los Asesores</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Mendoza Zubieta Victoria Jefe de Servicio, Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551. Correo electrónico: <a href="mailto:vmendozazu@yahoo.com">vmendozazu@yahoo.com</a>
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Ramírez Rentería Claudia. Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551 Correo electrónico: <a href="mailto:clau.r2000@gmail.com">clau.r2000@gmail.com</a>
<b>3. Datos de la Tesis</b>	
Título	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS DEL CÁNCER DE TIROIDES INCIDENTAL EN PACIENTES OPERADOS POR HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
No de páginas	90
Año	2016
Número de registro	R-2016-3601-4

## **AGRADECIMIENTOS.**

Doy gracias a Dios por todo lo que tengo, por darme la fortaleza para seguir adelante, por permitirme vivir momentos de felicidad y superar los de dificultad, por permitirme lograr esta meta profesional a lado de las personas que amo y por ayudarme cada día a ser mejor, superarme e iluminar mi camino.

Agradezco a mis padres María de Lourdes Hernández y Daniel Balcázar así como a mi hermano Daniel Balcázar por estar a mi lado a cada momento, por lo valores que me han inculcado, por ser un punto fundamental y de inspiración para seguir luchando y avanzando, por acompañarme y apoyarme incondicionalmente, por estar conmigo en momentos de felicidad y de dificultad, porque sin ellos no sería la persona que soy ahora.

Agradezo a la Dra. Victoria Mendoza Zubieta por el apoyo que me ha brindado durante mi carrera profesional, por la confianza depositada en mi y por darme la oportunidad de realizar la especialidad que amo, por ser una inspiración para mí y una de las personas más importantes que han marcado mi vida, por sus enseñanzas y por ser un ejemplo de humanidad y excelencia en los cuales fundamento la práctica clínica que deseo ejercer.

Agradezco a la Dra. Claudia Ramírez Rentería por su apoyo durante mi residencia médica, tanto para mi aprendizaje como para el logro de esta tesis, por cada una de sus enseñanzas y por ser un ejemplo de excelencia a seguir. También agradezco a la Dra. Guadalupe Vargas, al Dr. Baldomero González y a la Dra. Irma Hernández por la confianza, aprecio, apoyo y dedicación de tiempo, por los todos los conocimientos que me han transmitido, por inculcarme el interés por la investigación y por ser para mí un ejemplo de excelencia en todos los aspectos.

A la Dra. Susana Guerrero, el Dr. Mario Molina, y cada uno de los que formamos la sociedad de residentes médicos de esta UMAE CMN SXXI, por ser una parte

importante en mi residencia médica, por su amistad, por el logro de un maravilloso equipo de trabajo y unas exitosas Jornadas; así mismo, agradezco a mis profesores: Dr. Moisés Mercado, Dr. Aldo Ferreira, Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros, Dr. Alex Hernández y Dr. Ernesto Sosa por su profesionalismo, sus enseñanzas y todo lo aprendido.

Agradezco a cada uno de mis amigos por el apoyo incondicional que me han brindado, por estar a mi lado (si bien, quizá no siempre físicamente pero sí de manera espiritual), por sus consejos, los momentos felices que hemos compartido y por los ánimos que me han dado en los difíciles; también a todos los compañeros con los que he convivido estos años, muchos de los cuales tengo la fortuna de tenerlos como amigos. Gracias a todos los médicos de las diferentes especialidades y personal que han aportado un granito de arena en mi formación como residente, desde mis tiempos de medicina interna hasta la actualidad, por los ánimos, apoyo y a muchos de ellos, por su amistad.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, porque soy parte de ella, puma de corazón, porque me ha forjado como médico y ahora como especialista, por ser orgullosamente UNAM.

Doy gracias a la vida por permitirme llegar a este momento y a seguir adelante!

Lourdes Josefina Balcázar Hernández, Febrero 2017.

## ÍNDICE.

	TÍTULO	Página
1	Resumen	7
2	Antecedentes	8-37
3	Pregunta de Investigación	37-38
4	Planteamiento del problema	38
5	Justificación	39
6	Hipótesis de Investigación	39
7	Objetivos	39
8	Material y métodos	40
9	Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	40
10	Descripción de variables	41-46
11	Metodología	46
12	Factibilidad	47
13	Aspectos éticos	48
14	Resultados	49-71
15	Análisis y discusión	72-79
16	Conclusiones	80
17	Referencias	81-86
18	Anexos	87-90



## **RESUMEN.**

**Antecedentes:** El hallazgo incidental de alteraciones tiroideas en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPP) ha ido en aumento, incluyendo el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) (hasta en 7-30%.) Se desconocen las características de los pacientes que están en riesgo de esta asociación y si el comportamiento de la enfermedad tiroidea se modifica ante la presencia del HPP.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión de expedientes de pacientes de la Clínica de Metabolismo óseo y calcio del Hospital de Especialidades de la UMAE CMNSXXI del IMSS. Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y de imagen de pacientes atendidos entre 2012 y 2015; se compararon los pacientes con y sin cdt Y se utilizó estadística no paramétrica de acuerdo al tipo de variables, considerando significativas  $p < 0.05$  con STATA 11.0. Se esperó que por lo menos un 6.6% de los pacientes tuviera diagnóstico de CDT.

**Resultados.** Se incluyeron 59 de 94 pacientes con HPP en seguimiento. Dentro de las comorbilidades se encontraron: hipertensión arterial sistémica (55.9%), prediabetes (40.7%), diabetes (10.2%), sobrepeso (55.9%) y obesidad (6.8%). Bioquímicamente solo 43.4% fueron eutiroideos. Por imagen, 52.7% presentó alteración estructural tiroidea en gammagrafía y 72.3% en USG. La frecuencia de CDT fue de 20.3%, siendo todos cáncer papilar de tiroides. 16.7% presentó variante clásica, el resto con variantes histopatológicas de agresividad. Se encontró significancia de  $< 0.001$  para una edad  $> 47$  años, nódulo  $> 7.5$  mm, vascularidad central, calcificaciones, contenido sólido y reporte sospechoso de malignidad. Una  $PTH > 190$  pg/mL se relacionó con mayor riesgo de CDT (OR 7.898,  $p = 0.012$ ). La mayoría de los pacientes se encontró con riesgo elevado de recurrencia, sin embargo, con altos porcentajes de sobrevida estimada.

**Conclusiones.** El HPP puede estar acompañado de alteraciones metabólicas y tiroideas. El CDT es frecuente en estos pacientes, mostrando variantes histopatológicas agresivas y alto riesgo de recurrencia, sin embargo, un buen pronóstico ante su detección incidental, a considerarse su escrutinio en HPP con fines de diagnóstico y tratamiento temprano, mejoría del pronóstico, disminución de morbimortalidad y optimización de los recursos en salud.

## **ANTECEDENTES.**

### **EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un trastorno del metabolismo óseo relativamente frecuente, particularmente en mujeres postmenopáusicas. Es la principal causa de hipercalcemia en el paciente ambulatorio y muestra una prevalencia de 1 a 4 casos por 1000 habitantes en la población general, así como de 21 casos por cada 1000 mujeres post menopáusicas. En EE.UU., se estima una incidencia de 15.7 /100.000 casos por año.<sup>1</sup>

La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) reporta una prevalencia del 1% en la población adulta, con una incidencia de 2% en mayores de 55 años, siendo 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.<sup>2</sup>

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad caracterizada por hipercalcemia atribuible a una sobreproducción autónoma de hormona paratiroidea (PTH). El espectro de la enfermedad incluye desde los pacientes con calcio normal y PTH elevada y pacientes con elevaciones leves de calcio, hasta los casos severos con crisis hipercalcémicas.<sup>2</sup>

### **FISIOPATOGENIA DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

El hiperparatiroidismo primario es causado principalmente por un adenoma paratiroideo productor de PTH, el cual se reporta entre un 80 a 85% de los casos. El resto de las causas de hiperparatiroidismo primario se han relacionado en orden de frecuencia con hiperplasia paratiroidea (10% de los casos), adenomas dobles (4%) y carcinoma paratiroideo (1% de los casos).<sup>2</sup>

La etiología del hiperparatiroidismo primario es multifactorial, en la literatura se han reportado asociaciones con sobreexpresión de la ciclina D o con mutaciones del gen supresor de tumores menina.<sup>2,3</sup>

Dentro de la biología molecular del hiperparatiroidismo primario, se han descrito diferentes genes relacionados con la causa subyacente (sea adenoma, hiperplasia o carcinoma). Las mutaciones en la línea germinal del gen HRPT2/CDC73,

codificante de parafibromina (proteína inhibidora de proliferación celular y promotora de apoptosis), se han relacionado con el síndrome de tumor mandibular-hiperparatiroidismo así como el desarrollo de carcinoma paratiroideo (70% de los casos son esporádicos). Rara vez esta mutación se presenta en adenomas paratiroideos.<sup>3</sup>

Estudios recientes reportan la pérdida de heterocigosidad de los alelos del gen del retinoblastoma (RB) en todos los carcinomas paratiroideos y 28% de los adenomas. Así mismo, se ha encontrado una disminución significativa del RNAm del receptor sensor de calcio (CaSR) en adenomas paratiroideos, al ser comparados contra las glándulas paratiroideas normales. Tales hallazgos sugieren que niveles bajos del RNAm del CaSR contribuyen a incrementar el “*set point*” o el *umbral* para la secreción de PTH. La reducción del CaSR también ha sido reportada en hiperparatiroidismo secundario.<sup>3</sup>

La pérdida de la inmunorreactividad para los productos del gen APC, así como la reducción en la expresión de parafibromina, han sido reportados en 40% de los adenomas paratiroideos. Así mismo, se ha descrito una naturaleza policlonal en el desarrollo de adenomas paratiroideos. Se describen inactivaciones del cromosoma X, polimorfismos del ADN, mutaciones en PRAD1/cyclin D1 (CCND1) y NEM1. Las mutaciones en el gen NEM1 (11q13), codificante de menina, son responsables de la Neoplasia endocrina múltiple.<sup>3</sup>

Los datos clínicos del hiperparatiroidismo están en relación tanto directa como indirecta con la PTH. Existe involucro de órganos tales como hueso, riñón e intestino, con el consiguiente aumento en la reabsorción ósea de calcio y fósforo, aumento en la absorción intestinal calcio y alteraciones en la absorción renal de calcio y calciuria, lo cual en conjunto lleva a la hipercalcemia.<sup>2</sup>

### **DIAGNÓSTICO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

Actualmente, la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario se encuentran asintomáticos, el diagnóstico se hace de manera incidental en estudios de laboratorio de rutina en donde el calcio se encuentra elevado. En los pacientes sintomáticos (30 a 40% de los casos), es común encontrar datos de litiasis

renoureteral, dolor óseo, fracturas patológicas, tumores pardos óseos, debilidad proximal (principalmente en miembros inferiores), así como síntomas inespecíficos tales como depresión, astenia, adinamia y mialgias. La crisis hipercalcémica es infrecuente, sin embargo, estos cuadros de hipercalcemia severa asociadas a daño a órgano blanco y riesgo cardiovascular requieren tratamiento de urgencia ante el compromiso de la vida del paciente.<sup>2</sup>

Raramente, existe historia de radiación en cabeza y cuello, antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2 o hiperparatiroidismo primario familiar aislado o en relación a tumor mandibular, sin embargo se debe realizar un interrogatorio completo en todos los casos para orientar el abordaje.<sup>2</sup>

El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario es bioquímico. Se debe demostrar la presencia de hipercalcemia verdadera con una concentración de PTH inapropiadamente normal o elevada, ya que ante el estímulo de la hipercalcemia, en forma normal se esperaría que la producción de PTH se suprimiera.<sup>2</sup>

Al igual que en otras patologías endócrinas, los ensayos de laboratorio adecuados son indispensables para un correcto diagnóstico. En el caso de la PTH, al tratarse de una proteína “grande” y compleja, existe siempre la posibilidad de que se produzcan isoformas inactivas o fracciones hormonales que pueden ser erróneamente medidos como PTH. Por lo tanto, es importante asegurarse de que el laboratorio mide la llamada PTH “intacta” o completa. Los métodos de inmunoensayo son preferibles para la medición de esta PTH. En algunos casos en los que existe normocalcemia, se debe considerar la determinación de calcio iónico que refleja con mayor exactitud el estatus del calcio libre circulante.<sup>2</sup>

Se recomienda también realizar la determinación de excreción de calcio y creatinina en orina de 24 horas, ya que es frecuente la presencia de hipercalciuria y permite formar cálculos, importante para el diagnóstico diferencial de hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Una relación entre la excreción de calcio urinario y creatinina urinaria por arriba de 0.01 es indicativa de hiperparatiroidismo primario. La deficiencia de vitamina D y el uso de diurético tipo tiazidas pueden afectar la excreción renal de calcio por lo que deben tomarse en cuenta al realizarse esta prueba. La presencia de una excreción de calcio urinario >400

mg/24 h es considerada como factor predictivo de complicaciones futuras de litiasis en hiperparatiroidismo, siendo útil para la recomendación de paratiroidectomía.<sup>2</sup>

Aunque solamente la presencia de calcio elevado con PTH normal o alta són suficientes para diagnosticar HPP, otros datos bioquímicos importantes son la disminución en los niveles séricos de fósforo y elevación en los niveles séricos de Cloro. Menos frecuente es la elevación en niveles de BUN, Urea, Creatinina y fosfatasa alcalina.<sup>2</sup>

Evaluar la afectación que ha causado a nivel de órganos blanco el HPP es importante para determinar la necesidad y urgencia del tratamiento. Se recomienda realizar la medición de la densidad ósea mineral a través de la densitometría ósea por método DEXA (por sus siglas en inglés Dual-energy X-ray absorptiometry), esto con miras a determinar la presencia de osteopenia u osteoporosis. Así mismo, todo paciente con osteopenia u osteoporosis deben ser evaluados para descartar hipertiroidismo primario. En pacientes con osteoporosis, definida por la OMS como una densidad mineral ósea 2.5 DS por debajo de lo normal, o *T*-score <2.5, se debe considerar paratiroidectomía. La pérdida de la densidad ósea por hiperparatiroidismo primario es más evidente a nivel de cuello del fémur (hueso cortical), posteriormente, a nivel lumbar (hueso trabecular) y cadera (hueso cortical y trabecular), sin embargo, puede ocurrir en cualquier sitio del sistema esquelético. El tratamiento quirúrgico disminuye la morbimortalidad asociada a fracturas patológicas.<sup>2</sup>

Dentro de los métodos de imagen para diagnóstico de hiperparatiroidismo se encuentran la realización de ultrasonido de cuello, así como estudios de medicina nuclear tales como gammagrafía con Tc 99 sestamibi. Estos métodos son útiles con fines de localización.<sup>2</sup>

Un punto importante es determinar en quien hacer tamización de hiperparatiroidismo primario. La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recomienda que todo paciente con litiasis renoureteral por cristales de calcio debe ser evaluado para hiperparatiroidismo primario. Así mismo, se debe sospechar de hiperparatiroidismo primario en pacientes con enfermedad renal,

osteopenia y osteoporosis que presenten incremento en los niveles de PTH en conjunto con niveles en límite máximo normal de calcio sérico (hiperparatiroidismo normocalcémico) o determinaciones intermitentes de calcio sérico elevado (hiperparatiroidismo intermitente). Los pacientes con hiperparatiroidismo primario recurrente, menores de 30 años o con presencia de hiperplasia paratiroidea, en ausencia de enfermedad renal, deben ser evaluados con estudios genéticos para detección de mutación del gen NEM 1.<sup>2</sup>

### **HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.**

Los pacientes con niveles de calcio sérico que exceden los 13 mg/dL tienen un riesgo elevado para presentar enfermedades metabólicas y muerte prematura por crisis hipercalcémica.<sup>2</sup>

En los pacientes con hiperparatiroidismo asintomático, el riesgo futuro para desarrollar síntomas y complicaciones es del 23 al 62% a 10 años. En estos pacientes, es importante tomar en cuenta dos aspectos en la evolución: 1) pérdida mineral ósea silente, con alto riesgo o presencia de fracturas, y 2) alteración de la función renal por nefrolitiasis o nefrocalcinosis. Algunos estudios mencionan síntomas inespecíficos de HPP en pacientes catalogados como asintomáticos, tales como astenia, adinamia, apatía, depresión, alteraciones en sueño, irritabilidad, inclusive alteraciones en estado de despierto, mismos que mejoraron tras la paratiroidectomía. Esto ha llevado a considerar tanto síntomas neuropsiquiátricos como somáticos para determinar si el paciente es realmente asintomático.<sup>2</sup>

La ausencia de tratamiento del hiperparatiroidismo primario conlleva a diversos problemas de salud a largo plazo. Existe un riesgo elevado de muerte prematura por enfermedades cardiovasculares (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia) y neoplasias malignas. Posterior a la paratiroidectomía, disminuye el riesgo cardiovascular al estimado para la población general. Otro factor relacionado con muerte prematura es la severidad de la hipercalcemia. Los niveles séricos de PTH y 1,25-dihidroxitamina D correlacionan con el riesgo de fracturas.<sup>2</sup>

## **TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

El tratamiento quirúrgico a través de la paratiroidectomía, es el tratamiento definitivo en el hiperparatiroidismo primario, ofreciendo curación del mismo, con adecuados rangos de seguridad y costo-beneficio.

En la literatura no hay información suficiente que apoye la eficacia a largo plazo del tratamiento médico. Algunos casos en los que el riesgo quirúrgico es elevado y contraindica la cirugía, podemos recurrir al tratamiento médico. Se prefiere la hidratación y los diuréticos de asa en paciente con adecuado estado hídrico. En mujeres post menopáusicas, el reemplazo hormonal con estrógenos, disminuye la resorción ósea al disminuir la actividad osteoclástica. Los bisfosfonatos son una opción para mejorar la densidad mineral ósea, los calciomiméticos están indicados en algunos casos y en el carcinoma de paratiroides.<sup>2</sup>

El tratamiento quirúrgico es la única opción terapéutica curativa para pacientes con hiperparatiroidismo primario. Dentro de las técnicas quirúrgicas, se propone la cirugía mínimamente invasiva. La meta del tratamiento quirúrgico es la normalización de los niveles de PTH y calcio con una mínima morbilidad asociada. La medición de niveles de PTH intraoperatoria es útil para documentar la resección completa de la lesión. Algunas de las complicaciones relacionadas con la cirugía son la lesión del nervio laríngeo recurrente, persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo permanente y sangrado.<sup>2</sup>

La cirugía debe estar en manos de un cirujano experto en la anatomía, embriología y fisiología de la glándula paratiroides, inclusive, en guías internacionales se determina que el entrenamiento y experiencia de un cirujano endocrinólogo son ideales y no deben ser reemplazados por nuevas técnicas que facilitan la resección de lesiones paratiroides, como las técnicas radioguiadas o la paratiroidectomía mínimamente invasiva en manos de cirujanos poco experimentados en esta área. La mortalidad relacionada con la cirugía es baja si es realizada por cirujanos expertos. Las tasas de curación van del 95 al 98%, con una tasa de complicación de 1 a 2% tras paratiroidectomía en manos de cirujanos expertos cirugía de cabeza y cuello, mientras que en manos de cirujanos de otra

especialidad las complicaciones pueden presentarse hasta en el 10% de los casos, lo cual indica la necesidad de manejo en un centro especializado.<sup>2</sup>

Se requiere la exploración de cuello en 20 a 40% de los pacientes, principalmente en pacientes con estudio de imagen no concluyente, hiperparatiroidismo familiar e hiperplasia paratiroidea, esto con fines de identificar las cuadro glándulas paratiroides y patología agregada en otra glándula a la proyectada para resección en la cirugía. En presencia de adenoma paratiroideo en otra glándula a la previamente localizada, se prefiere la resección de ambas, así mismo, en caso de hiperplasia paratiroidea, se prefiere la resección subtotal de 3 y 1/2 glándulas.<sup>2</sup>

### **RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.**

La cirugía está indicada en todo paciente con síntomas o complicaciones de hiperparatiroidismo primario. En pacientes asintomáticos, el tratamiento quirúrgico es controversial, sin embargo, los beneficios del tratamiento quirúrgico parecen superar los riesgos de la cirugía en la mayoría de los casos y previenen las complicaciones que trae consigo esta patología a largo plazo.<sup>2</sup>

En 1990, el National Institute of Health inició la planeación del consenso para definir las recomendaciones de paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo asintomático, los cuales se fueron modificando en base a las evidencias clínicas, bioquímicas y epidemiológicas<sup>3,4,5</sup>, El último consenso fue realizado el 2013 sus recomendaciones se muestran en la tabla 1.<sup>6</sup>

Tablas 1. COMPARACIÓN DE LA GUÍAS PARA EL TX QUIRÚRGICO DEL HPP ASINTOMÁTICO.<sup>6</sup>

<b>PARAMETROS</b>	<b>1990</b>	<b>2002 y 2008</b>	<b>2013*</b>
Calcio sérico (arriba del límite normal)	1-1.6 mg/dL	1.0 mg/dL	1.0 mg/dL
Calcio urinario de 24 horas	> 400 mg/24 hrs	> 400 mg/24 hrs	> 400 mg/24 hrs. Litiasis renal



Filtrado glomerular	Reducción del 30%	Reducción del 30%	Reducción del filtrado glomerular < 60 ml/min
Densidad mineral ósea (DMO)	Escor Z < -2.0 (antebrazo)	Tscore < -2.5 (cualquier sitio)	DMO en columna, cadera o 1/3 distal del antebrazo < -2.5 DE o fractura vertebral
Edad	< 50 años	< 50 años	< 50 años

Otras autoridades recomiendan un tratamiento más “liberal” del hiperparatiroidismo asintomático según el seguimiento, sin embargo, a largo plazo, se ha observado que paciente con HPP sin tratamiento quirúrgico desarrollan pérdida de la densidad mineral ósea, nefrolitiasis, cólico renoureteral, complicaciones cardiovasculares como hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca congestiva, además de alteraciones neuroconductuales que disminuyen notablemente la calidad de vida del paciente. Inclusive se plantea que el vivir con hiperparatiroidismo no solo repercute en afección multisistémica, sino que también representa mayor consumo en cuanto a tiempo de atención médica y recursos económicos de los servicios de salud, tanto por la enfermedad metabólica ósea como tal así como el tratamiento de sus complicaciones.<sup>2</sup>

En este contexto, las recomendaciones van encaminadas al tratamiento con paratiroidectomía en todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático con una esperanza de vida razonable.<sup>2</sup>

La disminución de los niveles de PTH post quirúrgicos del 50% o más con respecto a los valores previos a la cirugía, así como la normalización de los niveles de calcio, son criterios para determinar una adecuada paratiroidectomía y curación de hiperparatiroidismo primario, lográndose la regresión de los signos y síntomas, por lo que estos pacientes se pueden dar de alta con seguridad al ser un padecimiento potencialmente curable.<sup>2</sup>

## **ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD TIROIDEA EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

La incidencia de enfermedades tiroideas y paratiroideas han ido en aumento en los últimos años, en parte debido a la generalización de estudios de escrutinio y a la mayor sensibilidad de los mismos.<sup>4</sup> La mayor parte de estas alteraciones son de naturaleza benigna, sin embargo, la posibilidad de malignidad y el aumento de la mortalidad en la población no diagnosticada, genera preocupación en pacientes, médicos y sistemas de salud.

Una tercera parte de la población vive en áreas deficientes de yodo.<sup>4</sup> Los sitios en donde la ingesta es < 50 mcg/día, el bocio es usualmente endémico, mientras que en los sitios con ingestas < 25 mcg/día se encuentra incluso hipotiroidismo congénito. En estos sitios, el bocio asociado a deficiencia de yodo es hasta del 80% de la población. América Latina es una de las regiones en donde aún se encuentran estas patologías a pesar de los programas de iodización. En México se considera que actualmente la mayoría de las personas tienen un exceso en la ingesta de yodo debido a estos programas, sin embargo, esto también incrementa el riesgo de disfunción tiroidea.<sup>5</sup>

El cáncer de tiroides es el tumor endócrino maligno más frecuente (90% del cáncer endócrino) aunque representa <1% de todas las neoplasias malignas. Se ha registrado incremento del cáncer de tiroides en diversos países, aunque la mayoría del aumento se debe a tumores menores de 2 cm y tumores bien diferenciados.<sup>4</sup> Por otra parte el hiperparatiroidismo primario (HPP) se ha diagnosticado con mayor frecuencia desde los años 70's debido a la introducción del calcio dentro del panel de estudios generales.<sup>7</sup> La asociación entre ambas patologías continúa siendo poco reportada relativamente infrecuente, sin embargo, ante la presencia de una alteración tiroidea durante el proceso de evaluación por HPP se deben tomar medidas de diagnóstico y manejo apropiados. Aún existe controversia respecto a la etiopatogenia de ambas enfermedades y se desconoce si existe una asociación específica o un riesgo incrementado de desarrollar una de ellas si se presenta la otra. Tampoco se sabe si el manejo de la enfermedad tiroidea incidental debe tener un manejo más conservador, igual o más agresivo

que el de la enfermedad aislada. Debido a la falta de publicaciones específicas y suficientes que generen guías de manejo, el abordaje de las alteraciones tiroideas en el contexto de HPP es dirigida por las recomendaciones generales para enfermedades tiroideas esporádicas.<sup>7</sup>

Estas recomendaciones sugieren que no todos los nódulos tiroideos son sospechosos de malignidad ni deben ser operados. Actualmente, las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) para el manejo de nódulo tiroideo y cáncer de tiroides diferenciado, recomiendan la evaluación con biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de todos los nódulos tiroideos sólidos, mayores de 1 cm, hipoecogénicos, así como en pacientes con factores de riesgo (historia de radiación ionizante, antecedentes familiares de cáncer de tiroides no medular o neoplasia endocrina múltiple/cáncer medular de tiroides asociados a mutación RET). Así mismo, se mencionan características ultrasonográficas sospechosas de malignidad tales como la presencia de micro o macrocalcificaciones, incremento de la vascularidad e irregularidad de los márgenes de la lesión, sin embargo, las guías de la ATA no establecen la búsqueda intencionada de hiperparatiroidismo en estos pacientes ni la evaluación de nódulo tiroideo en pacientes ya diagnosticados con este padecimiento, así mismo, no se reconoce al hiperparatiroidismo como un factor de riesgo para cáncer de tiroides.<sup>8</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

La incidencia de nódulo tiroideo ha sido estimada en 6.4% de mujeres y 1.5% de hombres en el mundo, con una incidencia del 37 a 57% de autopsias.<sup>9</sup> Estudios basados en autopsias, reportan la presencia de nódulo tiroideo en un 80% de la población general, así mismo, la presencia de cáncer de tiroides oculto en 6.2% a 35.6%.<sup>10</sup> En Reino unido, la incidencia de cáncer de tiroides se reporta de 2 a 12 casos por cada 100,000 habitantes/año.<sup>11</sup> En México, el cáncer de tiroides representa el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes.<sup>12</sup>

La relación entre enfermedad tiroidea e hiperparatiroidismo primario fue descrita

de manera inicial en 1947 por Kissin y Bakst, et al, al evidenciar la presencia de mixedema en un paciente con hiperparatiroidismo primario.<sup>13</sup> Posteriormente, se han realizado otros estudios con miras a determinar la prevalencia de tiropatía en hiperparatiroidismo primario. La presencia de enfermedad tiroidea se reporta desde un 15 hasta 70% de pacientes con hiperparatiroidismo primario. Hay evidencia tanto de lesiones benignas como tiroiditis de Hashimoto y bocio multinodular, así como lesiones malignas como cáncer papilar, folicular y medular de tiroides.<sup>14</sup>

### **EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

En 1956, Ogburn y Black fueron los primeros en describir la coexistencia de hiperparatiroidismo primario y cáncer diferenciado de tiroides (CDT) y no medular, con la descripción de 3 casos de cáncer papilar de tiroides y 1 caso de cáncer folicular en pacientes intervenidos quirúrgicamente para resección de adenoma paratiroideo.<sup>15</sup> Posteriormente, en 1982, Prinz et al, analizaron una cohorte de 351 pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía, encontrando enfermedad nodular tiroidea en 20% de los casos, de los cuales, 20% se trataba de cáncer de tiroides diferenciado (en total: 14 casos de cáncer de tiroides en 351 pacientes estudiados).<sup>16</sup>

En 1990, Strichartz y Giuliano demostraron la presencia de alteraciones tiroideas, tanto macroscópicas e histológicas, en 17% de 308 pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía, de los cuales 21% (n=7) se trataba de cáncer diferenciado de tiroides (11 casos en 388 pacientes).<sup>17</sup>

En 1993, Attie et al, en un serie de 948 pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a cirugía entre 1952 y 1992, reportó la presencia de patología tiroidea benigna en 211 casos, con evidencia de cáncer de tiroides no medular en 26% (n=31). Solo el 20% de los pacientes tenía antecedente de radiación de cabeza y cuello. En estos casos, se realizó tiroidectomía en conjunto con paratiroidectomía. Se mantuvo seguimiento por 11 años, con fallecimiento de un paciente por cáncer de mama, el resto de pacientes sin recurrencia.<sup>18</sup>

Estudios recientes refieren la presencia de enfermedad tiroidea en un 16.6% a 77% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, con una prevalencia de cáncer de tiroides del 2% al 15%.<sup>10</sup> Otros autores reportan la presencia de cáncer de tiroides en 1 a 36% de pacientes con HPP, con una prevalencia de cáncer tiroideo no medular en un 2 a 18%.<sup>19</sup> En general, se ha encontrado cáncer de tiroides asociado a hiperparatiroidismo primario en frecuencias del 2% al 7% en Estados Unidos<sup>20</sup>, del 3% en Alemania<sup>21</sup>, del 4% en Australia<sup>22</sup>, del 6.6% en España<sup>23</sup>, del 6.8% en México<sup>24</sup>, del 17.4 a 17.6 % en población japonesa<sup>25,27</sup> y del 17.6% en Turquía<sup>26</sup>.

Existen diversos estudios a nivel mundial que han buscado esta asociación, siendo importante destacar los datos obtenidos dependiendo de cada población estudiada.

### **Hiperparatiroidismo y cáncer de tiroides en EEUU.**

En 2004, Kirt et al, en un grupo de 101 pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía, reportó la presencia de alteraciones tiroideas en 16.6% de los casos, de los cuales 2.9% se trataba de carcinoma papilar de tiroides.<sup>28</sup> En 2008, Morita, et al, en un grupo de 200 pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía, demostró la presencia de enfermedad nodular tiroidea en 51% de los casos, con una prevalencia de 6% para cáncer de tiroides, de los cuales, solo se evidenció carcinoma papilar de tiroides, con un caso de carcinoma papilar invasor y el resto microcarcinoma.<sup>29</sup>

Adler, et al, en 2010, en una cohorte de 310 pacientes con hiperparatiroidismo primario, reportó la presencia de enfermedad tiroidea en 29% de los casos, 42% diagnosticada por BAAF y 4% establecida por hallazgo durante la cirugía, con una presencia del 2% de cáncer de tiroides no medular al correlacionar con reporte histopatológico.<sup>30</sup> Para el 2012, Arciero, et al, en un estudio prospectivo de 94 pacientes con hiperparatiroidismo primario, reportó la coexistencia de enfermedad tiroidea en un 55% de los casos, con una incidencia de 6% de cáncer de tiroides.<sup>19</sup>

En 2014, Phillips et al, en una cohorte de 217 pacientes con HPP sometidos a tiroidectomía, encontró una frecuencia de enfermedad tiroidea del 73.3% (n=159),

con realización de paratiroidectomía más tiroidectomía en 4.1% de los casos, con la presencia de cáncer de tiroides en 1.8% de los casos, reportando el hallazgo de 4 pacientes con cáncer papilar de tiroides, uno de ellos microcarcinoma, así como 1 caso de carcinoma de células de Hürthle.<sup>10</sup>

### **Hiperparatiroidismo y cáncer de tiroides en Asia.**

Kösem et al, en 2004, reportó la presencia de cáncer de tiroides en 17.6% de pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a exploración quirúrgica (n=51), la mayoría de ellos con cáncer papilar de tiroides, con un solo caso de carcinoma folicular. En dicho estudio, se encontró la presencia de enfermedad tiroidea benigna coexistente con hiperparatiroidismo primario en un 66%.<sup>27</sup> En 2011, Yong Sang Lee et al, reporta la presencia de 0.2% de carcinoma de tiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario (n=7).<sup>31</sup>

### **Hiperparatiroidismo y cáncer de tiroides en Europa.**

En España, Rivo Vázquez et al, en un estudio retrospectivo realizado en 2007, analiza una cohorte de 124 pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario sometidos a cirugía entre 1998 y 2006, reportando la presencia de cáncer papilar de tiroides en 5.2% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y 22.2% en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a nefropatía, sin una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. ( $p = 0.105$ ).<sup>32</sup>

Heizmann O et al, en 2009, describe la presencia de enfermedad tiroidea en 33% de un total de 30 pacientes con Hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía. En estos pacientes, se encontraron 4 casos de bocio multinodular, 2 casos de bocio unilateral, 1 caso de tiroiditis de Hashimoto, 1 caso de adenoma tiroideo, así como 1 caso de cáncer papilar de tiroides. En 60% de los casos, se llevo a cabo paratiroidectomía mínimamente invasiva, con conversión a exploración de cuello en 6% de los pacientes. El resto con exploración de cuello inicial. Se realizó previamente gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-MIBI, y USG cuello, encontrándose una sensibilidad y especificidad del 83.3% y 76.6% respectivamente. Se llevo a cabo seguimiento a 40 meses con una tasa de

curación del 100%.<sup>33</sup>

En 2012, Ghorra et al, reportan, en un grupo de 14 pacientes con enfermedad tiroidea e hiperparatiroidismo primario sometidos a cirugía, la presencia de hiperplasia paratiroidea en 29% de los casos y adenoma paratiroideo en 71%. El 93% (n=13) tuvo diagnóstico de cáncer papilar de tiroides, con un solo caso de cáncer folicular tiroideo. Se encontró cáncer papilar metastásico a ganglios yugulo gástricos en 1 caso. 5 pacientes presentaron carcinoma papilar mayor a 1 cm y 7 pacientes con microcarcinoma. En el caso de carcinoma folicular, mostraba un tamaño de 6.5 cm, con invasión capsular y vascular. Los 14 pacientes recibieron I 131 (Dosis no especificada), con seguimiento de 6 a 144 meses, (mediana de 43 meses), con determinación de calcio sérico, tiroglobulina y USG cuello, todos ellos sin evidencia de recurrencia.<sup>34</sup>

En 2013, Lehwald et al., analizó un grupo de 1464 pacientes con hiperparatiroidismo primario, una de las cohortes más grandes publicadas en la literatura, identificaron la presencia de cáncer no medular de tiroides en un 2.8%. De estos casos, 85 % se trataba de cáncer papilar de tiroides y 15 % de cáncer folicular tiroideo. Reportaron una mediana para la edad de 58.1 años. El 81 % de los pacientes con cáncer de tiroides eran mujeres. En cuanto a las características macroscópicas e histológicas de la lesión tumoral, la mayoría de los casos se encontraron en lóbulo tiroideo derecho. En los casos con cáncer folicular de tiroides, la mayoría presentaba un tamaño tumoral mayor a 2 cm, con invasión extratiroidea y metástasis ganglionares, a diferencia de los casos de cáncer papilar de tiroides, en los cuales la mayoría se presentaron como microcarcinomas, sin invasión extratiroidea ni metástasis a nivel ganglionar.<sup>35</sup>

En 2014, Cinamon, et al, analizó una cohorte de 2,510 pacientes con hiperparatiroidismo primario (una de las cohortes más grandes estudiadas) obtenida de la suma de 9 estudios realizados entre 1993 y 2010, reportando la presencia de carcinoma tiroideo entre el 3.3 a 15% de los casos.<sup>36</sup>

Finalmente, Ryan et al, reporta la presencia de enfermedad tiroidea en 27% de una cohorte de 135 pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía y exploración de cuello, con la presencia de cáncer de tiroides

en el 14% de los casos. Dentro de las patología benignas reportadas en dicho estudio se encuentra, en un 50%, bocio multinodular, y en un 17%, tiroiditis de Hashimoto. En el grupo de paciente con patología tiroidea maligna (n=5), se reportó un caso de carcinoma de células de Hürthle y cuatro casos de carcinoma papilar de tiroides, 3 de los cuales se reportaron como < 1cm (microcarcinoma papilar) y uno con invasión extratiroidea.<sup>37</sup>

En la tabla 1 se resumen los artículos más importantes respecto al tema.

Tabla 1. Artículos principales que asocian CDT e HPP

Autor (año)	n= total	n= con Ca tiroides	% con Cáncer tiroides	Tipo de pacientes estudiados	Tipo de Cáncer encontrado	Comentarios
Ogburn, et al 1956. <sup>15</sup>	4	4	100%	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer papilar de tiroides= 3 Cáncer folicular de tiroides= 1	Reporte de casos.  No se especifica evolución y seguimiento.
Prinz et al, 1982. <sup>16</sup>	351	70	20%	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer diferenciado de tiroides.	Descriptivo, retrospectivo.  No especifica evolución.  Poca información sobre características de cáncer tiroideo.
Strichartz et al, 1990. <sup>17</sup>	308	7	21%	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer de tiroides diferenciado.	Prospectivo. Poca información sobre características de cáncer tiroideo.
Attie et al, 1993. <sup>18</sup>	948	31	26%	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer de tiroides diferenciado.	Descriptivo, Retrospectivo.  Poca información sobre características de cáncer tiroideo.
Mellado et al, 2004. <sup>25</sup>	44	3	3%	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer de tiroides diferenciado.	Prospectivo.  Poca información sobre características de cáncer tiroideo.
Kirt et	101	3	2.9	Pacientes con	Cáncer papilar	Descriptivo,



al, 2004. <sup>28</sup>				hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	de tiroides	retrospectivo
Kösemet al, en 2004. <sup>27</sup>	51	9	17.6	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer papilar de tiroides=8  Cáncer folicular de tiroides=1	Descriptivo, retrospectivo
Rivo Vázquez et al, 2007. <sup>32</sup>	124	6	5.2	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer papilar de tiroides.	Retrospectivo
Morita, et al. 2008. <sup>29</sup>	200	12	6	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer papilar de tiroides.  Tamaño: 1-13 mm (5.1mm)  Multifocal: 4 casos  Microcarcinom a metastásico: 1 caso	Prospectivo.  Edad: 61 años (43-90 años)  > mujeres.  1 paciente con antecedente de radiación de cuello.
Heizmann O et al, 2009. <sup>33</sup>	30	1	3.3	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer papilar de tiroides.	Prospectivo.  No datos de características del cáncer tiroideo.  No se especifica evolución de la enfermedad.
Adler, et al, en 2010. <sup>30</sup>	310	5	2	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a BAAF guiada por USG.	Cáncer de tiroides diferenciado.	Prospectivo No datos de características del cáncer tiroideo.
Yong Sang Lee et al, 2011. <sup>31</sup>	3,137	7	0.2	Pacientes con cáncer de tiroides y hallazgo de adenoma paratiroideo	Cáncer de tiroides diferenciado.	Retrospectivo. No datos de características del cáncer tiroideo.  No se especifica evolución de la enfermedad tiroidea.
Arciero, et al, 2012. <sup>20</sup>	94	6	6	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer de tiroides diferenciado.	Prospectivo.  No datos de características del

						cáncer tiroideo.  No se especifica evolución de la enfermedad tiroidea.
Ghorra et al, 2012. <sup>34</sup>	14	14	100%	Pacientes con hiperparatiroidismo primario y cáncer de tiroides.	Cáncer papilar de tiroides= 13 casos  -Microcarcinoma: 7 casos  -Macrocarcinoma: 5 casos  -CPT metastásico=1 caso  -Cáncer folicular=1 caso	Retrospectivo.  Todos aplicación de I 131  Seguimiento 6 a 144 meses → 100% Sin recurrencia  Hiperplasia paratiroidea en 29% de los casos.  Adenoma paratiroideo en 71%.
Mendoza Zubieta et al, 2013. <sup>53</sup>	120	8	6.6%	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer papilar de tiroides	Retrospectivo.  Poca información sobre características clínicas, bioquímicas, histopatológicas y evolución cáncer de tiroides.
Lehwal d et al., 2013. <sup>35</sup>	1464	41	2.8	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer papilar de tiroides: 35 casos (85 %)  Cáncer folicular de tiroides: 6 casos (15 %).  Características macroscópicas e histológicas:  Mayoría en lóbulo tiroideo derecho.  Cáncer folicular: tamaño >2 cm, invasión	Prospectivo.  No datos de características del cáncer tiroideo.  No se especifica evolución de la enfermedad tiroidea.

					extratiroidea y metástasis ganglionares  Cáncer papilar de tiroides: Mayoría microcarcinomas, sin invasión extratiroidea ni metástasis a nivel ganglionar.	
Phillips et al, 2014. <sup>10</sup>	217	5	1.8	Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer papilar de tiroides: 4 casos; micropapilar: 1  Carcinoma de células de Hürthle: 1 caso	Retrospectivo  Pocos datos de características del cáncer tiroideo.  No se especifica evolución de la enfermedad tiroidea.
Cinamon et al, 2014. <sup>36</sup>	2510	128	5	Revisión de 9 estudios sobre Pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.	Cáncer de tiroides diferenciado, mayoría cáncer papilar de tiroides.	Retrospectivo.  No datos de características del cáncer tiroideo.  No se especifica evolución de la enfermedad tiroidea.
Ryan et al, 2015. <sup>37</sup>	135	5	14		Cáncer papilar de tiroides: 4 casos.  <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Microcarcinoma: 3 casos</li> <li>○ Invasor: 1 caso.</li> </ul> Carcinoma de células de Hürthle: 1 caso	Retrospectivo.  No se especifica evolución de la enfermedad

## **HIPÓTESIS FISIOPATOLÓGICA SOBRE LA ASOCIACIÓN DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

Cinamon et al, en 2006, describió la relación hipotética entre niveles elevados de PTH por larga duración (pacientes con hiperparatiroidismo primario persistente) y desarrollo de neoplasia a diversos niveles. Se encontró una incidencia de 4.2% de cáncer de tiroides en estos pacientes, 4 veces más alta a la incidencia de cáncer tiroideo en la población general (0.9%), siendo la neoplasia más frecuente en este estudio. Así mismo, se encontró un incremento en el riesgo de presentar cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma broncopulmonar, cáncer en tracto urinario, cáncer de próstata y cáncer renal.<sup>36</sup> A pesar de la evidencia sobre la relación cáncer-hiperparatiroidismo, los mecanismos fisiopatogénicos no han sido dilucidados.

La relación fisiopatológica entre hiperparatiroidismo primario y cáncer de tiroides aún no se encuentra establecida. Se proponen como mecanismos etiopatogénicos la exposición previa a radiación, el efecto bociogénico de la hipercalcemia prolongada, la elevación de calcitonina, el exceso de PTH, así como factores genéticos.<sup>34</sup> Otros autores mencionan la posibilidad de co-existencia con etiologías no relacionadas.<sup>37</sup>

Dentro de las hipótesis establecidas destaca el papel del calcio. El exceso de calcio ha mostrado ser un factor bociogénico. En 1954, Taylor et al, demostró los efectos bociogénicos de la hipercalcemia por exceso en la ingesta de carbonato de calcio. Se observó que los niveles excesivos de calcio causan una inhibición en la síntesis de tiroxina así como un incremento en la depuración de yodo a nivel renal.<sup>38</sup>

En 1962, Ellenberg, en una cohorte de 93 pacientes con hiperparatiroidismo primario por adenoma, evidenció la presencia de carcinoma tiroideo en un 7.5%, planteando la hipercalcemia como el posible factor de carcinogénesis en estos pacientes.<sup>39</sup> Posterior a estos estudios, se continuó evidenciando el efecto bociogénico de la hipercalcemia, sobre todo tras la administración de sales de calcio. Se menciona que la ingesta de 2 g de calcio por día se asocia a una disminución en la depuración de yodo por la tiroides, así como una reducción en la

absorción de tiroxina a nivel intestinal.

En un estudio realizado por Chandra et al, en 2012, se encontró que la exposición crónica a hipercalcemia modifica la actividad de la glándula tiroidea, con inhibición en las enzimas responsables de la síntesis de hormonas tiroideas, alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea, así como modificación en la arquitectura del tejido tiroideo ocasionando, principalmente, bocio.<sup>40</sup>

Se ha demostrado que la hipercalcemia modula la actividad enzimática de la peroxidasa tiroidea (TPO), la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa y la desyodinasas 1, todas involucradas en la síntesis de hormonas tiroideas. En cuanto a la peroxidasa tiroidea, existe una disminución de su actividad tras la hipercalcemia. Este efecto se ha atribuido a la inhibición del estímulo de TSH para la expresión génica de TTF-1, TTF-2, Pax-8, el gen de TPO y de tiroglobulina (Tg).<sup>40</sup>

Así mismo, se ha evidenciado la disminución en los niveles séricos de T3 libre y la relación T3/T4 durante la hipercalcemia, esto por inhibición de la desyodinasas 1 con la consecuente disminución en la conversión de T4 a T3. Por otra parte, se presenta una incapacidad de la tiroglobulina para compactarse en el folículo, así como una falta de interacción entre la TPO y los residuos de tirosina de la Tg. Existe un aumento en la actividad de la Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> -ATPasa posterior a la ingesta de sales de calcio, dosis-dependiente, con un efecto bociogénico como desenlace, sin embargo, con efecto antitiroideo, considerándose inclusive, la ingesta de sales de calcio como propuesta terapéutica en estados de hipertiroidismo.<sup>40</sup>

Durante la hipercalcemia, existe una elevación en los niveles de TRH y TSH como mecanismo de biofeedback. La TSH promueve la actividad de la Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> -ATPasa, ocasionando una hipertrofia e hiperplasia del tejido tiroideo, con alteración en la histoarquitectura y el desarrollo de patología tiroidea como el bocio. Histológicamente, hay un aumento difuso de las células foliculares y un aumento en el número de las mismas, sin patrón de infiltrado inflamatorio, sin embargo, con cambios del epitelio a células altas columnares (marcada hipertrofia e hiperplasia).<sup>40</sup>

El efecto de la elevación de la PTH también ha sido propuesto dentro de la carcinogénesis en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Los niveles

elevados de PTH incrementan la proliferación celular de diversos tejidos como médula ósea e hígado (in vivo), así mismo, la proliferación de linfocitos T (in vitro e in vivo). La 1,25 dihidroxivitamina D juega un papel como supresor tanto de la proliferación celular como de la diferenciación de células inmaduras a neoplásicas. En este contexto, la deficiencia de Vitamina D podría figurar como un factor no protector de los efectos deletéreos de los niveles elevados de PTH.<sup>41</sup>

La PTH funciona como un promotor directo e indirecto de cáncer. De manera indirecta, incrementa la síntesis de IGF-1 no solo a nivel óseo, sino también a nivel hepático, presentando elevación de los niveles circulantes de IGF-1. De manera directa, la PTH actúa como ligando en lesiones preneoplásicas y neoplásicas que expresan el receptor de PTH, con un efecto co-mitógeno y anti apoptótico. El IGF-1 presenta un papel promotor en el desarrollo cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de próstata, neoplasias que se han reportado con frecuencia en pacientes con hiperparatiroidismo primario.<sup>42</sup>

El receptor de PTH no muestra actividad tirosin cinasa, por lo que se propone su efecto co mitógeno tras la potencialización de otros factores de crecimiento o mutaciones oncogénicas, reforzando vías de señalización que conllevan a la mitogénesis. Así mismo, se ha propuesto la capacidad de la PTH para activar la Proteína cinasa C (PKC), importante en la activación de vías de supresión de apoptosis así como promotora de invasividad tumoral.<sup>40</sup>

La exposición previa a radiación es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de tiroides sincrónico e hiperparatiroidismo primario.<sup>37</sup> La radiación ionizante es un tipo de energía liberada por átomos en forma de ondas electromagnéticas (rayos gamma o rayos X) o partículas (partículas alfa y beta o neutrones). El daño que causa la radiación en los órganos y tejidos depende de la dosis recibida, o dosis absorbida, que se expresa en una unidad llamada gray (Gy) o sievert (Sv), así como de la sensibilidad de los diferentes órganos y tejidos. Los efectos carcinogénicos de la radiación incluyen la activación de oncogenes y/o la inactivación o pérdida de genes supresores de tumores. Se dice que el 3% de las neoplasias malignas en la población general son atribuidas a exposición a radiación. El riesgo estimado de presentar cáncer de tiroides es del 8 % en

expuestos a radiación ionizante, siendo el riesgo de cáncer paratiroideo menor de 1% en este contexto. La dosis efectiva para producir efectos dañinos detectables en cualquier tejido es de 100 mSv (10 rem). Existe un vínculo crítico entre exposición a radiación ionizante, capacidad individual de reparar el daño al DNA y el desarrollo y progresión de cáncer. Se han descrito diferentes polimorfismos en genes de reparación del ADN relacionados con el desarrollo de cáncer de tiroides como OGG1 (rs1052133) y XRCC1 (rs25487, rs25489), involucrados en la vía de reparación por escisión de bases, así como XRCC2 (rs3218536) y XRCC3 (rs1799796) importantes en la vía de reparación por recombinación homóloga. Los niveles de daño en el DNA, tanto basales como inducidos por radiación ionizante parecen estar influenciados por la presencia de polimorfismos del gen OGG1 y del gen WDR3.<sup>43</sup>

## **MÉTODOS ACTUALES DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL CANCER DE TIROIDES E HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

### **PTH intacta.**

Tanto para diagnóstico como para seguimiento, la medición de PTH es fundamental, siendo ideal la determinación de PTH intacta. Desde el punto de vista metodológico, el primer ensayo inmunoquímico utilizado para la cuantificación de PTH sérica fue descrito por Yalow y Berson en 1963. Emplearon técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) que utilizaba un único anticuerpo dirigido contra la región media o carboxi-terminal de la molécula de PTH. Estos ensayos denominados de 1a generación detectaban tanto 1-84 PTH, como una serie de fragmentos C-terminales, el No 1-84 PTH, e incluso el amino-PTH. En los años 80, se introdujeron los métodos inmunométricos o tipo sándwich, y gracias a la disponibilidad de PTH humana altamente purificada se elaboró un ensayo inmunorradiométrico (IRMA) para la detección de PTH. Con este método lo que se intentó fue minimizar la sobreestimación de PTH que se cometía con los ensayos de 1a generación. Estos ensayos conocidos como de 2a generación o “PTH-intacta” emplean 2 anticuerpos, uno de captura dirigido contra un epítopo de la

región C-terminal (39-84), y un segundo anticuerpo contra otro epítipo de la región N-terminal (1-34) marcado con isotopos radiactivos o sustancias quimioluminiscentes, llamados anticuerpos de detección, aumentando la especificidad de la determinación. Con estos ensayos además de la 1-84 PTH también se detectan los No 1-84 PTH, y algunos fragmentos N-PTH, dependiendo del epítipo de detección utilizado.<sup>44,45</sup>

Existen publicaciones donde se compara la sensibilidad de los ensayos de 2a y 3a generación para el diagnóstico de HPP. Carnevale et al, en un estudio con 39 pacientes, encontraron que el 59%, el 82% y el 77% tenían una concentración de PTH superior a lo normal con los ensayos IRMA de DiaSorin, PTH total de Scantibodies (ambos de 2a generación) y el ensayo de PTH entera (3a generación), respectivamente. En otra publicación, con una serie de 145 pacientes con hiperparatiroidismo primario y cirugía, se compararon dos ensayos de 2a generación (el PTH de Scantibodies y la PTH intacta del Instituto de Nichols) con dos de 3a generación (ensayo de la PTH entera de Scantibodies y el de Bio Intact del Instituto de Nichols), donde se observó que el 93.8%, 97.3%, 84.2% y 89.0% respectivamente de los pacientes presentaron una PTH elevada. Por tanto, es importante señalar como conclusión que existe una gran variabilidad analítica entre los distintos ensayos, y que los de 3a generación no mejoran la sensibilidad diagnóstica de los ensayos de 2a generación para la detección de HPT primario. El método más utilizado para la cuantificación es el ensayo radioinmunométrico (IRMA PTH intacta- scantibodies).<sup>44,45</sup>

La determinación de PTH intacta es útil en el seguimiento y monitorización previa y post paratiroidectomía, ya que la determinación intraoperatoria de PTH permite asegurar la exéresis de la o las glándulas paratiroides afectadas, así mismo la determinación de PTH postoperatoria determina el riesgo de hipocalcemia sintomática así como es criterio de curación de hiperparatiroidismo primario ante una reducción > 50% de la PTH prequirúrgica. Se ha comprobado que 1-84 PTH disminuye más rápidamente que la No 1-84 PTH tras la paratiroidectomía, en cuyo caso el empleo de ensayos de 3a generación resultaría más ventajoso.<sup>44,45</sup>



## **Estudios de imagen**

Los estudios de imagen suelen ser los primeros en los que se encuentran alteraciones tiroideas en los casos de HPP. Se solicitan como parte de los estudios de localización de la enfermedad paratiroidea y generan datos para un diagnóstico anatómico y funcional de la paratiroides.<sup>46</sup>

El método más utilizado como estudio de localización en pacientes con hiperparatiroidismo primario es la realización de gammagrama de paratiroides con <sup>99m</sup>Tc-MIBI con doble fase, pudiéndose evaluar la tiroides en su fase rápida/temprana y detectar alteraciones paratiroides en su fase tardía. La primera fase se realiza con Tecnecio y evalúa principalmente la tiroides, mientras que la segunda fase con sestamibi, aprovecha la gran cantidad de mitocondrias presentes en la paratiroides para permanecer más tiempo en el tejido. Comúnmente el gammagrama con <sup>99m</sup>Tc-MIBI se realiza como un estudio de dos fases (tiroidea y de lavado), basado en el lavado diferencial entre el tejido tiroideo vs. adenoma paratiroideo. Por lo tanto no es un estudio diseñado para detectar funciones anormales, sino funciones normales que se llevan en un tiempo mayor al habitual en un tejido paratiroideo enfermo. Al ser tejidos de características benignas y originarse en tejidos normales y eutópicos, es posible que el tejido sano capte también el fármaco o que el tejido enfermo no lo capte con mucha mayor avidez. Esto es lo que puede originar errores diagnósticos en casos dudosos, frecuentes en NEM e hiperplasia. A pesar de estas limitaciones, tiene grandes ventajas en el estudio anatómico y funcional de ambos tejidos, además de que en los últimos años las nuevas técnicas de gammagrafía se han mejorado de manera sustancial y la evaluación de los especialistas se ha vuelto más extensa y precisa, lo cual puede favorecer en parte la mayor frecuencia en el diagnóstico de enfermedades tiroideas en estos pacientes<sup>46</sup>

La presencia de adenoma paratiroideo se define como una captación focal aumentada a nivel de lecho tiroideo, peritiroideo, inclusive mediastino, con un incremento progresivo y persistente de la captación conforme el tiempo, a contrario a la captación a nivel de tejido tiroideo normal. La captación tiroidea normal en el rastreo <sup>99m</sup>Tc-MIBI es significativa dentro de los primeros minutos de

administración de radiotrazador, con un lavado adecuado a las 2-3 hrs, con una vida media después de la administración de 50 minutos. La sensibilidad del protocolo de doble fase es del 50 al 86% y se ve influenciada por factores como volumen tumoral, contenido de células oxifílicas, expresión de P-glicoproteína, estructura mitocondrial, dosis de radiotrazador, tiempo de captura de imagen posterior a inyección de radiotrazo y ajustes de equipo.<sup>46</sup>

En la práctica, existe un factor confusor ante la alteración del lavado en fase tiroidea en pacientes con hiperparatiroidismo primario, sobre todo en aquellos que presentan adenoma paratiroideo, encontrando, tras realización del estudio con <sup>99m</sup>Tc-MIBI, una incidencia de 3% de alteraciones tiroideas que pudieran corresponder con cáncer de tiroides.<sup>46</sup> Diversos estudios mencionan que, tras la realización de la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-MIBI de doble fase, la presencia de cáncer papilar de tiroides exhibe de manera inicial, un incremento en la captación con retraso en el lavado. Erdil et al, reportó una captación de lesiones tiroideas malignas hasta 90 minutos después de la inyección de radiotrazador, con una captación temprana a los 15 minutos, utilizándose como criterio indicativo de malignidad por método de imagen.<sup>46</sup>

Onkendi et al, analizó una serie de pacientes con hiperparatiroidismo primario y enfermedad nodular tiroidea, con realización previa a cirugía de gammagrafía dual con Tc MIBI y radiofármaco I<sup>123</sup>, encontrando un patrón MIBI captante/ I<sup>123</sup> no captante (Hot/Cold scan) como significativo para enfermedad maligna, con un valor predictivo negativo del 90 %. Así mismo, se reportó un riesgo 3 veces mayor de lesión maligna con dicho patrón, recomendándose realización de BAAF guiada por USG y la resección tiroidea, ya sea lobectomía o tiroidectomía total según hallazgo histopatológico.<sup>47</sup>

In Demirel et al, demostró una captación menor a 15 minutos posterior a inyección de radiotrazador en pacientes con carcinoma papilar de tiroides.<sup>48</sup> Sharma et al, evidenció una captación de la lesión tiroidea entre los 30 y 120 minutos en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. En este contexto, se recomienda la realización de rastreo <sup>99m</sup>Tc-MIBI como estudio de localización en protocolo prequirúrgico, aunado a la realización de ultrasonido de cuello, e inclusive,

resonancia magnética nuclear en medios hospitalarios disponibles.<sup>49</sup>

El ultrasonido de cuello es una técnica de imagen no invasiva, que no requiere de administración de medios de contraste y muestra un costo accesible, sin embargo, es operador dependiente. Es efectivo para la detección de lesiones en cuello, sobre todo a nivel tiroideo, con posibilidad para toma de biopsia por aguja fina, sin embargo, limita la detección de lesiones paratiroideas, así como lesiones ectópicas a nivel retroesofágico, mediastinal y retrotraqueal, siendo la realización de rastreo <sup>99m</sup>Tc-MIBI el método más útil para evidenciar lesiones en glándula paratiroides, inclusive, localización ectópica de dicha glándula. Con base en lo anterior, se ha demostrado que la realización tanto de Ultrasonido de cuello como rastreo <sup>99m</sup>Tc-MIBI, aumenta la sensibilidad de 70% y 60%, respectivamente, a una sensibilidad de 81% para detección de alteraciones tiroideas en el contexto de hiperparatiroidismo primario, permitiendo la detección más oportuna del cáncer de tiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario, y con ello, la posibilidad de tratamiento curativo. Algunos estudios recomiendan la realización de Resonancia Magnética Nuclear en casos de discordancia entre los resultados de rastreo <sup>99m</sup>Tc-MIBI y USG cuello.<sup>46</sup>

Con los datos anteriores, diversos autores han propuesto la búsqueda pre quirúrgica sistemática de patología tiroidea en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Spanheimer et al, sugiere la realización de USG cuello y gammagrafía dual TcMIBI/<sup>123</sup>I como escrutinio para enfermedad tiroidea en pacientes con hiperparatiroidismo primario, sin embargo, se menciona el alto costo y la difícil adquisición del radioisopo <sup>123</sup>I, proponiéndose la utilización de métodos de medicina nuclear sin la aplicación del mismo. Un ejemplo de esto, es la localización con gammagrafía MIBI-pertecnetato con resultados y efectividad comparable.<sup>50</sup>

Sidhu y Campbell proponen la evaluación con ultrasonido de cuello y realización de Biopsia por aspiración con aguja fina en nódulo tiroideos mayores de 1cm en todos los pacientes propuestos para paratiroidectomía mínimamente invasiva.<sup>22</sup>

Tabla 2. Utilidad de los estudios de imagen disponibles en la detección de enfermedades tiroideas y paratiroideas

Estudio	Sensibilidad	Especificidad	Comentarios
USG			
Tiroides	97%	76%	
Paratiroides	60%- 92%*	57-77%*	
<sup>99</sup> TcMIBI			
Tiroides	67%	91%	Captación menor a 15 minutos posterior a inyección de radiotrazador en CPT. <sup>47</sup>
	84.4%,	95.45%	Captación tiroidea entre los 30 y 120 minutos posteriores a inyección de radiotrazador. <sup>48</sup>
Paratiroides	84%*	90%*	Localización de patología paratiroidea*.
<sup>123</sup> I			
Tiroides	52%	88%	Patrón Tc-MIBI-Hot/I-123-Cold. <sup>46-48</sup>
Paratiroides			

\*Wang et al.<sup>51</sup>

## Cirugía

La exploración quirúrgica es una herramienta importante para el manejo de patologías de la especialidad de cabeza y cuello.

En el estudio realizado por Roti, et al, se analizó la presencia de cáncer de tiroides según tamaño de lesión nodular tiroidea, reportándose carcinoma tiroideo no medular en 39% de nódulos menores a 10 mm, 8% en nódulos menores de 5mm con invasión ganglionar, así como 1.6 a 3.3% en nódulos entre 6 y 10 mm de tamaño.<sup>52</sup> En base a ello, en pacientes con hiperparatiroidismo primario, se han realizado recomendaciones de obtención de biopsia intraoperatoria de nódulos tiroideos tanto significativos como pequeños, e inclusive, con citología preparatoria por BAAF reportada como benignidad, esto con fines de evaluar la presencia de cáncer de tiroides ante HPP como factor de riesgo.<sup>52</sup>

Algunos autores como Arciero et al, proponen, en pacientes con

hiperparatiroidismo primario, la búsqueda de enfermedad tiroidea maligna dentro del abordaje prequirúrgico, disminuyendo con ello la morbilidad relacionada con el evento quirúrgico, ya que se ha observado, tras la realización de paratiroidectomía, que la reintervención quirúrgica para tiroidectomía (segunda exploración de cuello), aumenta el riesgo de lesión a nervio laríngeo recurrente en un 1 a 12%, así como de hipocalcemia en un 0.3 a 15%.<sup>19</sup>

Es importante considerar la coexistencia entre cáncer de tiroides e HPP en el abordaje prequirúrgico, ya que la detección de la misma ofrece un mejor plan quirúrgico y disminuye la morbimortalidad. Por lo tanto, la aplicación de métodos de imagen previos al evento quirúrgico no solo son auxiliares en la localización de la causa de hiperparatiroidismo, sino la detección oportuna de patología tiroidea.<sup>37</sup>

Actualmente se propone la exploración de cuello ante la realización de paratiroidectomía con fines de detección de enfermedad tiroidea, inclusive en técnicas mínimamente invasivas. La literatura menciona la presencia de nódulo tiroideo hasta en 30% de los casos durante la paratiroidectomía, principalmente en exploración de cuello sobre la mínimamente invasiva. Así mismo, se recomienda la realización de tiroidectomía en caso de nódulo tiroideo, sin embargo, aún no se encuentra dentro de los algoritmos terapéuticos.<sup>37</sup>

A pesar de la disminución de complicaciones con la realización de paratiroidectomía mínimamente invasiva, se ha observado que al llevarse a cabo este procedimiento, se puede omitir el hallazgo de nódulos tiroideos menores de 1cm. En este contexto, se recomienda por algunos autores, la realización de rutina tanto de ultrasonido de cuello como de gammagrafía con Tc-sestamibi previo a cirugía con miras a definir afección sincrónica de HPP y alteración tiroidea para una paratiroidectomía mínimamente invasiva exitosa. Así mismo, se refiere, que ante el hallazgo de una lesión nodular durante la exploración quirúrgica, se realice lobectomía y análisis histopatológico. El diagnóstico temprano ha mostrado una disminución en la morbimortalidad agregada que se presenta cuando se requiere una segunda exploración quirúrgica de cuello.<sup>37</sup>

## HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN MÉXICO.

Según la estadística oficial publicada en 2008, México reportó 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,351 en varones y 1,844 en mujeres), que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes.<sup>12</sup>

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se realizan aproximadamente 10 cirugías por mes como tratamiento primario por este diagnóstico. La clínica de cáncer de tiroides da seguimiento a aproximadamente 400 pacientes con cáncer de tiroides en etapas avanzadas, mientras que representa aproximadamente un 30 % de consultas mensuales del servicio de endocrinología entre el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Por otra parte, el hiperparatiroidismo primario representa una de las principales patologías de atención en la Clínica de Metabolismo óseo y calcio del hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, encontrándose aproximadamente 300 pacientes en seguimiento, con un promedio de atención de 100 pacientes por año, con un número significativo de pacientes dados de alta por curación tras el tratamiento quirúrgico.<sup>1</sup>

En nuestro país, no existen suficientes estudios para establecer la relación entre cáncer de tiroides e hiperparatiroidismo primario. En 2004, Mellado et al, realizó un estudio prospectivo de una cohorte de 44 casos de pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a exploración de cuello entre 1995 y 2003 en el Centro Médico de Occidente, IMSS. En estos pacientes, 4 casos presentaron anomalías tiroideas por USG y TAC antes de la cirugía. 16 pacientes presentaron enfermedad tiroidea como hallazgo quirúrgico. 3 pacientes presentaron cáncer de tiroides diferenciado. Determinó una sensibilidad y especificidad para los criterios diagnósticos del cirujano durante el evento quirúrgico del 100 y 96% respectivamente, sugiriendo con ello, independientemente de los hallazgos por imagen prequirúrgicos, la realización de exploración de cuello en caso de lesiones sospechosas.<sup>24</sup>

En 2013, se analizó un grupo de 120 pacientes con Hiperparatiroidismo primario en seguimiento por nuestra Clínica de Metabolismo óseo y calcio/UMAE CMN SXXI, encontrándose una prevalencia de enfermedad tiroidea del 51%, con evidencia de cáncer papilar de tiroides en 6.6% de la población sin embargo no se describieron las características de estos pacientes y la enfermedad tiroidea subyacente para determinar si había diferencia con los pacientes sin cáncer.<sup>53</sup> Estas controversias en cuanto a la epidemiología y hallazgos en otros estudios han generado que no se cuente con un protocolo específico de pacientes que son diagnosticados con hiperparatiroidismo. Se sigue considerando únicamente a los pacientes que van a ser operados como candidatos a estudios de imagen e incluso hasta que son operados se tiene una revisión por el cirujano de esta glándula, por lo cual algunos pacientes deben ser reintervenidos o no cuentan con un estudio completo antes de ser sometidos a resecciones de paratiroides. Es importante conocer la prevalencia y las características de los pacientes que tienen cáncer de tiroides asociados a hiperparatairoidismo primario en nuestro medio, de esta manera podrá seleccionarse adecuadamente a los pacientes que requieren atención quirúrgica de manera más temprana y vigilancia por un equipo de tercer nivel, ya que los casos con hiperparatiroidismo primario aislado serán considerados curados y son dados de alta de manera permanente, en caso de tener una alteración tiroidea no tendrán acceso a estas evaluaciones si no son clasificados de manera adecuada desde un inicio. Al involucrar a cirugía de cabeza y cuello, anestesia, medicina interna, medicina nuclear y radiología, entre otros, se considera una patología que amerita abordaje multidisciplinario y su adecuado tratamiento requiere que los recursos de la institución se administren de manera eficiente para lograr los mejores resultados a largo plazo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

### **Preguntas principales.**

- ¿Cuáles son las características del cáncer de tiroides incidental encontrado en la población operada por HPP en el hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS?

### **Preguntas secundarias.**

- ¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con cáncer de tiroides incidental diagnosticado durante el abordaje por hiperparatiroidismo primario?
- ¿Cuáles son las características por Ultrasonido de los pacientes con cáncer de tiroides incidental diagnosticado durante el abordaje por hiperparatiroidismo primario?
- ¿Cuáles son las características por SPECT de los pacientes con cáncer de tiroides incidental diagnosticado durante el abordaje por hiperparatiroidismo primario?
  - ¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes que presentan alteraciones tiroideas antes de una cirugía por HPP?

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un trastorno diagnosticado con mucha frecuencia debido a la introducción de ensayos ultrasensibles y las detecciones universales de calcio. De igual forma, los nódulos tiroideos son frecuentes en poblaciones como la mexicana aunque menos del 1% resultan ser malignos. Aunque aun no es clara la vía fisiopatológica por la cual la asociación entre el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) y el HPP puede estar incrementada, se describen casos con cada vez mayor frecuencia.

Ya que la patología tiroidea benigna es común en estos pacientes también, es importante determinar que características previas a la cirugía pudieran ser un indicador importante de malignidad en estos casos. Actualmente no existen protocolos de intervención específica para el escrutinio y manejo de la patología tiroidea encontrada de manera incidental en los pacientes estudiados y tratados por HPP por lo que en muchas ocasiones, puede pasar desapercibida o ser subtratada.



## **JUSTIFICACIÓN.**

En la Clínica de Metabolismo óseo y Calcio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 300 pacientes con HPP. La clínica fue creada hace 8 años para proveer un manejo multidisciplinario de alta especialidad a los pacientes que tengan este diagnóstico, garantizando un diagnóstico y tratamiento correctos con una baja tasa de complicaciones, mientras que se evalúan de manera integral las comorbilidades y estado de salud general. El avance de los estudios de laboratorio e imagen así como la disponibilidad en nuestro hospital permiten un mayor diagnóstico de enfermedades tiroideas incluyendo CDT, sin que hasta el momento existan guías específicas de abordaje en estos casos ni se han detectado las características de los nódulos que pueden ser más sospechosos de malignidad en el contexto de otra neoplasia de cuello. Determinar si existen características clínicas, bioquímicas o de imagen que ayuden a predecir la presencia de tumores malignos tiroideos en pacientes con HPP permitirá emplear los recursos de manera más adecuada, para dar a los pacientes un mejor manejo y ofrecer un mejor pronóstico a la enfermedad cuando esta se presente.

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.**

Las características clínicas, bioquímicas o imagenológicas de los pacientes que están en evaluación por HPP en el Hospital de Especialidades de UMAE Siglo XXI IMSS sin enfermedad tiroidea serán diferentes a las de los que tienen diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides (CDT).

## **OBJETIVO GENERAL.**

- Evaluar las características clínicas, bioquímicas o imagenológicas de los pacientes con y sin CDT que están en evaluación por HPP.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con cáncer de tiroides incidental diagnosticado durante el abordaje por hiperparatiroidismo primario.

- Describir las características por Ultrasonido de los pacientes con cáncer de tiroides incidental diagnosticado durante el abordaje por hiperparatiroidismo primario.
- Describir las características por SPECT de los pacientes con cáncer de tiroides incidental diagnosticado durante el abordaje por hiperparatiroidismo primario.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

1. Diseño del estudio y justificación del mismo: observacional, transversal.
2. Tipo de muestreo: secuencial no probabilístico hasta cumplir cuota de pacientes.
3. Población y lugar de estudio: Casos consecutivos de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de HPP, que pertenezcan a la Clínica de metabolismo óseo y calcio del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes de los pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años que hayan sido evaluados en la clínica de calcio del Hospital de Especialidades de CMN siglo XXI por un diagnóstico clínico y bioquímico de HPP.
- Que hayan sido operados por HPP dentro del Hospital de Especialidades de CMN siglo XXI y se cuente con reporte histopatológico del tejido resecado.
- Si existiera nódulo tiroideo que cuenten con reporte de este tejido, ya sea por biopsia o por transoperatorio.
- Que autoricen la revisión de su expediente médico.

### **Criterios de exclusión:**

- Expediente clínico incompleto
- Pacientes que no hayan sido operados por hiperparatiroidismo primario.

- Pacientes en los que no se cuente con reporte de patología de tejido tiroideo si es que tuviera nódulo tiroideo.
- Pacientes que no autoricen revisión de expediente médico.
- 

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Sexo	Cualitativa dicotómica	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Hombre/ mujer	Identificación oficial registrada en expediente
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos	años	Documento oficial registrado en expediente
Tiempo de evolución de HPP hasta cirugía	Cuantitativa Continúa	Tiempo transcurrido desde que se confirmó el diagnóstico de HPP hasta que se realizó la cirugía.	Tiempo de evolución desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta la cirugía.	meses	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente.
Calcio sérico máximo	Cuantitativa continúa	Nivel más alto de calcio en sangre.	Cifra de calcio sérico más elevada desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta el momento de la captura de datos (antes y después de la cirugía).	mg/dL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS
Fósforo sérico mínimo	Cuantitativa continúa	Nivel más bajo de fósforo en sangre.	Cifra de fósforo sérico más baja desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta el momento de la captura de datos (antes y después de la cirugía).	mg/dL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS
PTH intacta máxima	Cuantitativa continúa	Nivel más alto de hormona paratiroidea activa en sangre.	Cifra de hormona paratiroidea sérica biológicamente activa (48 aminoácidos, con amino y carboxiterminal) más elevada desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta el tratamiento quirúrgico.	pg/mL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS
Vitamina D3 mínima	Cuantitativa continúa	Nivel más bajo de Vitamina D en sangre.	Cifra de Vitamina D sérica más baja desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta el momento de la captura de datos.	ng/mL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS
Albúmina	Cuantitativa continúa	Nivel de albúmina medido en sangre.	Cifra de albúmina desde confirmación diagnóstica de HPP hasta el momento de la captura de datos.	g/dL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS
Osteoporosis	Cualitativa dicotómica	Enfermedad esquelética crónica y progresiva caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la	En mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años: T score igual o menor de -2.5 por absorciometría de rayos X de	Si/no	Historia clínica, nota de ingreso, notas de evolución médica y reporte de

		microarquitectura del tejido óseo, fragilidad ósea y riesgo alto de fractura.	energía dual (DEXA).  En mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años uso de Z score menor de -1.  En caso de densitografía, se considera osteopenia si densidad ósea en columna lumbar entre 80-120 mg/cm <sup>3</sup> , osteoporosis si <80 mcg/cm <sup>3</sup>		densitometría ósea registrados en expediente.
Litiasis	Cualitativa  dicotómica	Presencia de litos a nivel renoureteral.	Evidencia clínica, bioquímica y por métodos de imagen de litiasis a nivel renal y ureteral.	Si/no	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente.
Hipertensión	Cualitativa  dicotómica	Aumento en cifras de presión arterial por $\geq 140/90$ mmHg en dos ocasiones o diagnóstico previo de Hipertensión arterial sistémica con o sin tratamiento.	Determinación de cifras de TAS arterial $\geq 140$ mmHg y TAD $\geq 90$ mmHg en dos determinaciones, previo reposo y ausencia de factores de stress, o en su defecto, diagnóstico previo de Hipertensión arterial sistémica con o sin tratamiento.	si/no	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente.
Nefropatía	Cualitativa  dicotómica	Alteración en la función renal.	Disminución en la tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/hr (calculado por MDRD/ CKD EP1) o presencia de cambios estructurales por USG renal en evidencia de litiasis renal.	si/no	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente.
Índice de masa corporal	Cuantitativa  continua	Distribución de masa de acuerdo a la estatura. "Relación entre el peso y la altura"	Relación entre peso en kg/ (talla) <sup>2</sup> en cm	Kg/m <sup>2</sup>	Somatometría especificada en notas médicas registradas en expediente.
Cirugía de paratiroides	Cualitativa  dicotómica	Resección quirúrgica de paratiroides	Resección quirúrgica de una glándula paratiroidea por adenoma paratiroideo o resección de 2 o más paratiroides por hiperplasia.	Si/no	Nota prequirúrgica y postquirúrgica del servicio de cirugía e cabeza y cuello registradas en expediente.
Tamaño de paratiroides	Cuantitativa  continua	Dimensiones de glándula paratiroides observadas macroscópicamente	Dimensiones de la o las glándula paratiroides resecadas durante cirugía según la valoración macroscópica del tejido.	cm	Documento de reporte histopatológico emitido por el servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Reporte de patología de paratiroides	Cualitativa  nominal	Reporte de las características microscópicas del tejido paratiroideo.	Características histopatológicas del tejido paratiroideo resecado observadas por el patólogo.	Adenoma /hiperplasia/  Normal/carcinoma/	Documento de reporte histopatológico emitido por el servicio de Anatomía

				sin tejido paratiroid eo	patológica registrado en expediente.
Nódulo tiroideo	Cualitativa dicotómica	Presencia de lesión nodular en tiroides.	Evidencia de lesión nodular dependiente de tiroides en relación a hallazgo clínico, USG cuello y/o gammagrama/ SPECT tiroideo, así mismo, en caso de reporte histopatológico del mismo posterior a la cirugía.	Si/no	Documento de reporte de estudios auxiliares de gabinetes (servicio de Imagenología y Medicina Nuclear) y reporte hstopatológico emitido por el servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Cáncer de tiroides	Cualitativa dicotómica	Enfermedad maligna de glándula tiroides.	Presencia de alteraciones histopatológicas en relación a neoplasia maligna tiroidea.	Si/no	Documento de reporte hstopatológico emitido por el servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Cáncer diferenciado de tiroides.	Cualitativa	Enfermedad maligna de la glándula tiroides a partir de células foliculares o papilares	Presencia histopatológica de variantes arquitecturales de la célula folicular o papilares son atipia celular.	Papliar Folicular	Documento de reporte hstopatológico emitido por el servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Cáncer papilar de tiroides	Cualitativa	Enfermedad maligna de la glándula tiroides a partir de células foliculares, con apariencia al microscopio de papilas.	Presencia histopatológica de variantes arquitecturales de la célula folicular, con atipia celular, pliegues nucleares y pseudoinclusiones.	Si/no.  Tamaño: microcarcinoma/macroc carcinoma.  Variedad: clásico/ folicular/ células altas/ células columnares/ esclerosante difuso	Documento de reporte hstopatológico emitido por el servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Cáncer folicular de tiroides	Cualitativa	Enfermedad maligna de la glándula tiroides a partir de células foliculares, con proliferación de las mismas	Presencia histopatológica de variantes arquitecturales de la célula folicular, con atipia celular y proliferación de	Si/no.	Documento de reporte hstopatológico emitido por el

			dichas formas celulares patológicas.	Tamaño: Mínimamente invasor /Ampliamente invasor.  Variedad: insular/ oncocítico / no oncocítico / células claras/ células de Hürtle.	servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Diámetro tumoral máximo	Cuantitativa  continua	Diámetro mayor del tumor tiroideo.	Cifra más alta tras la determinación de las dimensiones anteroposterior, cefalocaudal y transversal del tumor tiroideo durante análisis macroscópico del tejido resecado.	cm	Documento de reporte hstopatológico emitido por el servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Invasión vascular	Cualitativa  dicotómica	Invasión de cáncer de tiroides a estructuras vasculares.	Presencia de permeación e invasión de estructuras vasculares adyacentes por cáncer tiroideo reportadas durante evaluación macroscópica y microscópica del tejido resecado.	Si/no	Documento de reporte hstopatológico emitido por el servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Ganglios positivos	Cualitativa  dicotómica	Metástasis de cáncer de tiroides a ganglios de cuello.	Presencia de metástasis de cáncer de tiroides en cadenas ganglionares cervicales encontradas durante el estudio anatomopatológico.	Si/no	Documento de reporte hstopatológico emitido por el servicio de Anatomía patológica registrado en expediente.
Clasificación TNM	Cualitativa	Método de estadificación de cáncer de tiroides.  Valora las características del Tumor, Presencia de Nódulos y de metástasis.	Estadificación de cáncer de tiroides según sistema TNM:  Tumor TX, T0, T1a y b, T3, T4 a y b  Nódulo  NX: N0: N1 a y b  Metástasis.  MX, M0 y M1	Estadios.  Menores de 45 años:  Etapa I (cualquier T cualquier N, M0)  Etapa II (cualquier T, cualquier N, M1)	Expediente clínico y uso e tablas desarrolladas por la  AJCC (American Joint Committee on Cancer).

				<p>Mayores de 45 años.</p> <p>Etapa I (T1, N0, M0)</p> <p>Etapa II (T2, N0, M0)</p> <p>Etapa III: T3, N0, M0</p> <p>T1 a T3, N1a, M0</p> <p>Etapa IVA: T4a, cualquier N, M0</p> <p>T1 a T3, N1b, M0</p> <p>Etapa IVB (T4b, cualquier N, M0)</p> <p>Etapa IVC: cualquier T, cualquier N, M1.</p>	
Clasificación ATA	Cualitativa ordinal	Estadificación de riesgo de recurrencia de cáncer de tiroides.	Estadificación de riesgo de recurrencia de cáncer de tiroides según características tumorales, respuesta a I131 y control bioquímico de Tg (marcador tumoral) durante seguimiento	Riesgo bajo, intermedio o alto.	De acuerdo a la escala establecida por ATA <sup>7</sup> en base a los datos del paciente obtenidos del expediente clínico.
TSH al diagnóstico	Cuantitativa continua	Niveles séricos de Hormona estimulante de tiroides al diagnóstico de HPP.	Niveles séricos de Hormona estimulante de tiroides al establecerse el diagnóstico de HPP.	mUI/mL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS
T4 libre al diagnóstico	Cuantitativa continua	Niveles séricos T4 libre (tetrayodotriionina) al diagnóstico de HPP.	Niveles séricos T4 libre (no unida a proteínas) al establecerse el diagnóstico de HPP.	ng/dL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS
Dosis de I 131	Cuantitativa discreta	Dosis de yodo radioactivo para tratamiento de cáncer de tiroides.	Cantidad de yodo radioactivo administrado para ablación de tejido tiroideo residual posterior a tratamiento quirúrgico.	mCi	Nota de medición de radiactividad durante estancia hospitalaria tras aplicación de Radioyodo registrada

					en expediente.
Rastreo post yodo	Cualitativa dicotómica	Método de imagen utilizado para valorar la captación de radioyodo administrado para ablación de tejido en los diferentes tejidos.	Método de imagen realizado después de 5 a 8 días de la ablación del remanente con radioyodo para identificar captación del mismo en diferentes tejidos e identificar focos metastásicos.	Positivo/negativo	Documento de reporte de rastreo corporeal total emitido por el servicio de Medicina Nuclear registrado en expediente.
Tiroglobulina estimulada al seguimiento	Cuantitativa continua	Niveles de tiroglobulina (Marcador tumoral) en condiciones de hipotiroidismo o bajo efecto de TSHr durante seguimiento posterior a cirugía.	Niveles de tiroglobulina sérica ante niveles de TSH > 30 mUI/mL durante seguimiento de cáncer de tiroides post cirugía.	UI/mL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS
Tiroglobulina suprimida al seguimiento	Cuantitativa continua	Niveles de tiroglobulina (Marcador tumoral) bajo tratamiento con hormona tiroidea durante seguimiento posterior a cirugía.	Niveles de tiroglobulina sérica ante niveles de TSH suprimidos o normales durante seguimiento de cáncer de tiroides post cirugía.	UI/mL	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS

**Universo de trabajo.** Clínica de calcio del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Población blanco.** Pacientes adultos con diagnóstico de HPP de la clínica de calcio del servicio de Endocrinología en el periodo de julio 2012 a mayo de 2016.

**Población de estudio.** Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, con diagnóstico de HPP (incluso casos nuevos que inicien su seguimiento en nuestro servicio con este diagnóstico en el periodo de estudio).

## **METODOLOGÍA.**

Se revisaron los expedientes de los pacientes que continuaban en seguimiento en consulta externa de la Clínica de metabolismo óseo y calcio que cumplieron con criterios de inclusión. Se tomó la información para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexos). Los pacientes fueron invitados a participar en el estudio cuando acudieron a la consulta habitual, con firma de consentimiento informado para la recolección de datos.

Se recolectaron los datos disponibles al momento de la consulta. En caso de faltar estudios de laboratorio o gabinete, se solicitaron para la siguiente consulta, de acuerdo al protocolo habitual de abordaje y manejo de los pacientes en esta clínica, evitando así la toma de muestras y laboratorios extraordinarios.



Con los datos obtenidos se llenó la hoja de recolección y, posteriormente, se capturó la información en la base de datos para su análisis en STATA versión 11.0.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t o U de Mann-Whitney, según fue el caso. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22 y STATA versión 11.0.

### **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Calculando una población de 200 pacientes con HPP que fueron evaluados durante el periodo de estudio, y de acuerdo a estudios previos de Mendoza et al, se esperó que un 6.667% de los pacientes tuvieran CPT, determinándose un tamaño de muestra de **65 pacientes** con un alfa 0.05 % y un intervalo de confianza de 95%, con un margen de error de 0.00%

$$x = Z_{(1-\alpha/2)}^2 r(100-r)$$

$$n = \frac{N \cdot x}{(N-1)E^2 + x}$$

$$E = \text{Sqrt}\left[\frac{(N-n)x}{n(N-1)}\right]$$

### **FACTIBILIDAD.**

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con un registro hasta el momento más de 200 pacientes en la clínica de Metabolismo óseo y calcio cuyos expedientes pueden estudiarse.

Contamos con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para captar y valorar a los pacientes en la consulta del servicio de Endocrinología por métodos bioquímicos y clínicos que permitan realizar la evaluación tanto del HPP

y CPT. Aunque no existen guías especiales para el manejo de estas dos patologías en conjunto, existe un protocolo de manejo por separado para cada una de ellas y el procedimiento a realizar en cada paciente se discute con los especialistas en cirugía antes de someter al paciente a tratamiento, por lo que no se realizaron intervenciones o protocolos adicionales a los establecidos. El grupo de investigadores trabajó en conjunto con los médicos de endocrinología y Cirugía de Cabeza y cuello para la evaluación de todos los expedientes disponibles.

### **ASPECTOS ÉTICOS.**

El protocolo requirió la revisión del expediente lo que no implicó un riesgo para los pacientes. La toma de estudios de laboratorio y gabinete, así como la toma de decisiones sobre la necesidad y tiempo de cirugía se realizó en los tiempos indicados por la clínica para su evaluación, de manera que se evitaron costos adicionales en el transporte y riesgo adicional por la punción. Aun así, por tratarse de un estudio que requirió revisión de expedientes, se consideró con un riesgo mínimo, el cual fue ampliamente informado al paciente antes de ser incluido. Este protocolo se apegó en forma estricta a los principios vertidos en la Declaración de Helsinki, así mismo, fue sometido a revisión por el comité de ética de forma independiente y libre de conflicto de intereses.

## **RESULTADOS.**

### **Resultados generales de la población.**

Se detectaron 94 pacientes con hiperparatiroidismo primario en seguimiento por nuestra clínica de Metabolismo óseo y calcio, sin embargo no se encontraron datos completos en el expediente clínico en muchos de ellos. En total se encontraron 59 expedientes completos.

Se diagnosticaron 2 pacientes antes del año 2000 (3.4%), 23.7% entre el año 2000 y 2010 y siendo la mayoría diagnosticados en los últimos 6 años (72.9%). La mediana del seguimiento de estos casos fue de 1 año (1-4.75).

El 76% de los pacientes eran del sexo femenino. La mediana de edad de los pacientes era de 55 años (RIC 45-63). El 8.5 % de los pacientes eran menores de 30 años al diagnóstico y el 32.2% eran menores de 50 años de edad.

### **Resultados en cuanto a los antecedentes heredo-familiares y personales para evaluar patologías como NEM, HPP familiar y alteraciones metabólicas frecuentemente asociadas al HPP.**

Dentro de los antecedentes heredo-familiares, 3.4% de los pacientes tuvieron antecedentes de enfermedad paratiroidea, 18.6% de enfermedad tiroidea, 76.3% antecedentes de alteraciones de glucosa como diabetes o prediabetes, hipertensión arterial en el 57.6%, enfermedades autoinmunes diferentes a las tiroideas en 16.9%, familiares con otros tipos de neoplasias en el 39% y un 1.7% de familiares con osteoporosis. En la gráfica se muestran los antecedentes heredofamiliares (AHF) reportados en la serie. Figura 1.

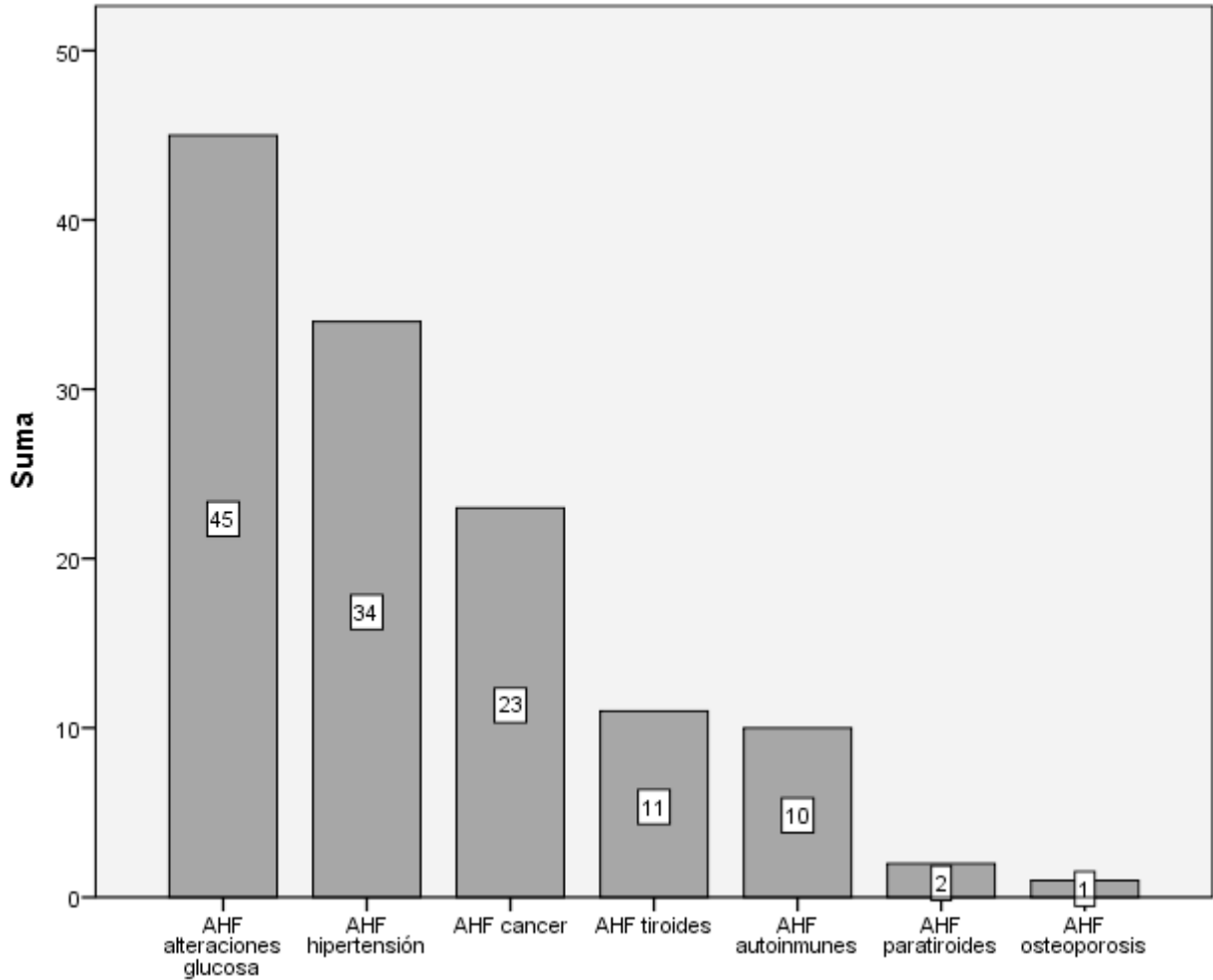


Figura 1. Antecedentes heredo familiares (AHF) reportados en la población estudiada.

En cuanto a antecedentes patológicos, el 15.8% tuvieron diagnóstico previo de osteoartritis. El 55.9% de los pacientes tuvieron antecedentes de hipertensión arterial sistémica, la mayoría de reciente diagnóstico (menos de un año). Los pacientes con alteraciones del metabolismo de glucosa se encontraron principalmente en prediabetes (40.7%) y un 10.2% con diabetes, con una mediana de diagnóstico de 6 años.

En cuanto a la distribución del peso, la mayoría de los pacientes presentó sobrepeso (55.9%) al momento del diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, con una frecuencia de obesidad del 6.8%. Tabla 1.

Características peso	Frecuencia	Porcentaje (%)
Peso bajo	4	6.8
Peso Normal	18	30.5
<b>Sobrepeso</b>	<b>33</b>	<b>55.9</b>
Obesidad	4	6.8
Total	59	100.0

Tabla 1. Distribución del peso de acuerdo al IMC al momento del diagnóstico del HPP.

En la Figura 2 se muestran las distribuciones de peso por género, en donde se aprecia que las mujeres tuvieron mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad.

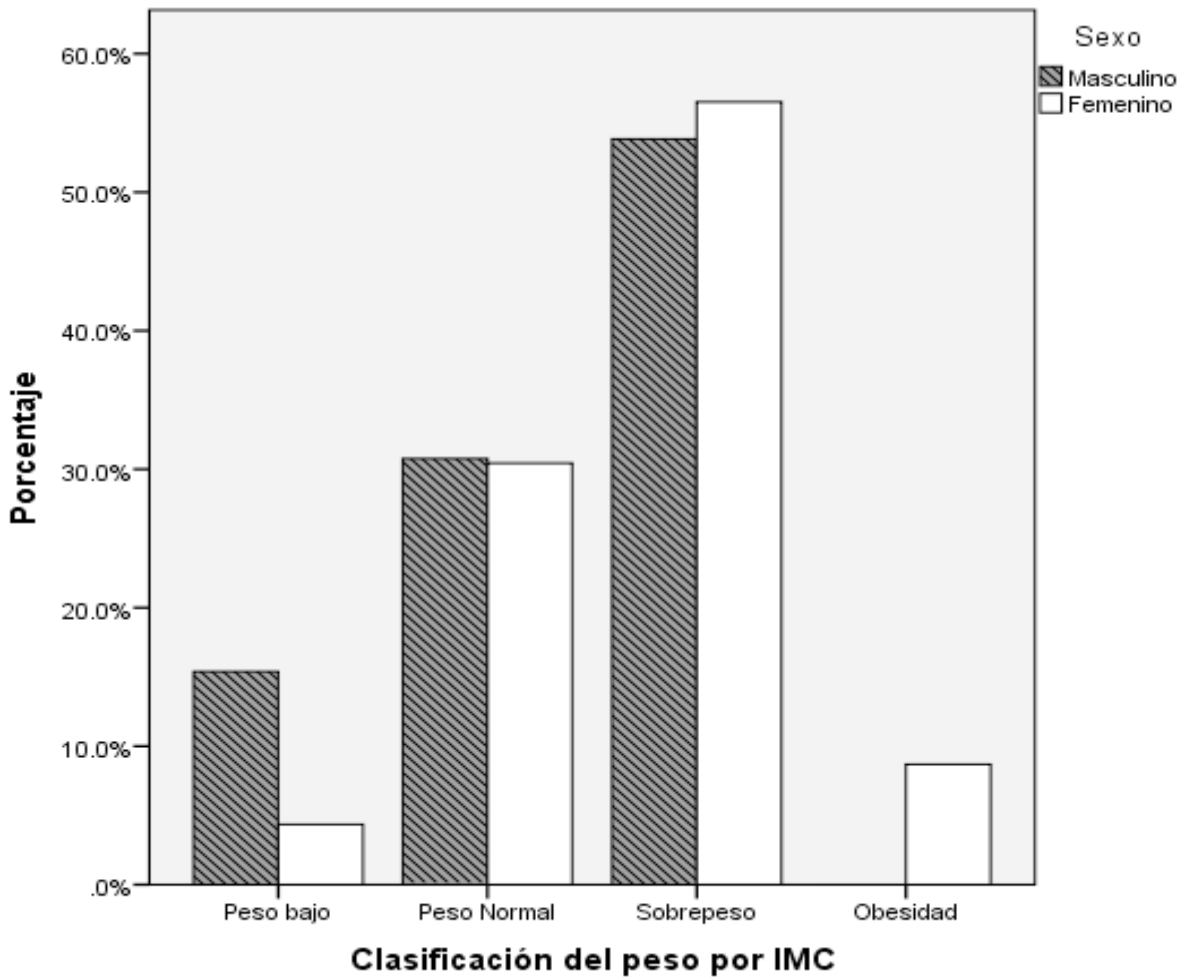


Figura 2. Distribución de peso por género al momento del diagnóstico de HPP.

El 27.1% de los pacientes tuvieron antecedentes personales de enfermedades autoinmunes, 28.8% tabaquismo, 28% tenía Dislipidemia y 11.9% algún antecedente de cardiopatías diversas (arritmias, bloqueos de la conducción, insuficiencia valvular o cardiopatía hipertensiva). Dos pacientes tuvieron alteraciones neuropsiquiátricas (un caso depresión y otro distimia). Figura 3.

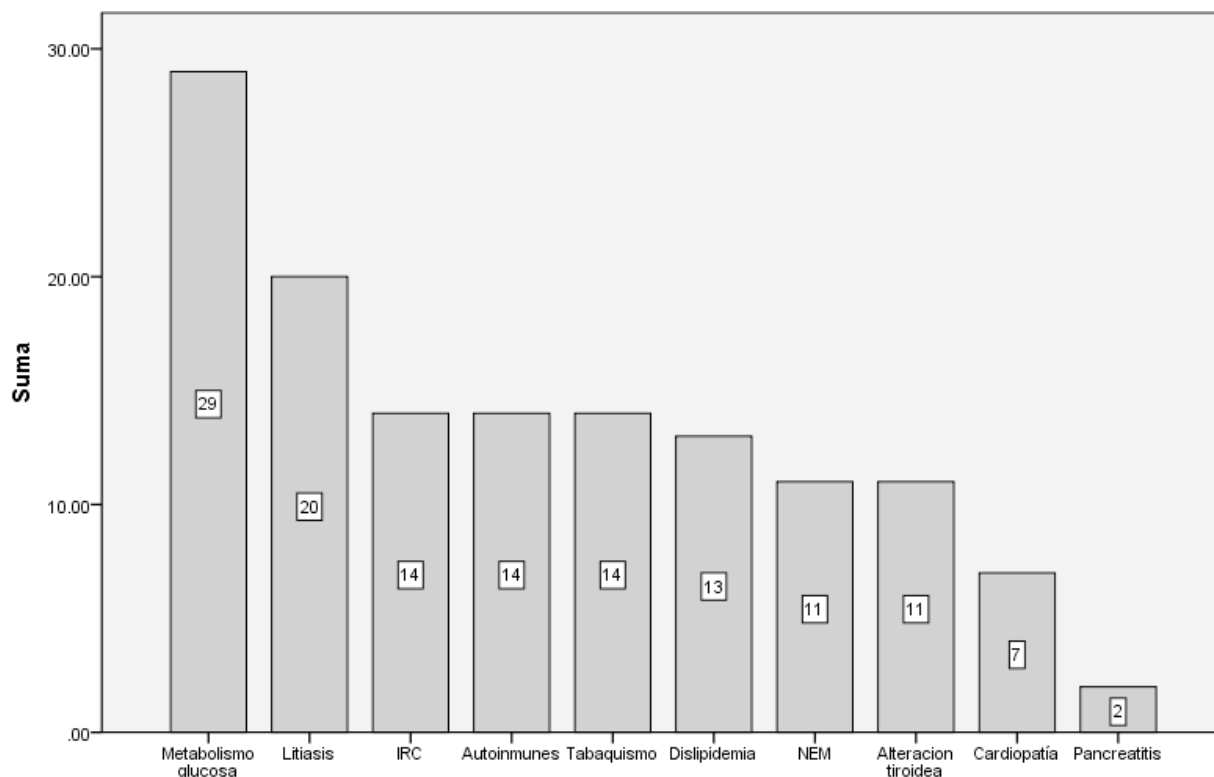


Figura 3. Alteraciones y comorbilidades presentes con mayor frecuencia en la población estudiada.

### **Resultados en cuanto a las características clínicas y bioquímicas del hiperparatiroidismo primario al momento del diagnóstico.**

Al diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se encontró una mediana de calcio sérico total máximo de 11.4 mg/dL (RIC 11.0-12.1). El calcio máximo normal dentro del rango de referencia establecido para el ensayo en este hospital es de 10.2 mg/dL, en base a ello, todos se encontraban arriba de esta concentración, pero un 37.9% de los pacientes se encontraban por debajo del límite para indicar

cirugía (menor de 11.2 mg/dL). Por otro lado, 8.5% de los pacientes se presentaron con crisis hipercalcémica como primera manifestación del hiperparatiroidismo, con calcio mayor a 14 mg/dL; el paciente con el calcio más elevado se presentó con 18.8 mg/dL. Cinco de los pacientes tuvieron pancreatitis aguda asociada a hipercalcemia (8.5%). Del total de los pacientes, ocho (16.7%) tuvieron diagnóstico de neoplasia endócrina múltiple tipo 1 y dos pacientes (3.4%) NEM 2. Solamente uno de los pacientes tuvo antecedente de radiación al cuello por cualquier motivo.

La mediana de las concentraciones de fósforo mínimo fue de 2.6 mg/dL (2.2-2.8 mg/dL); la PTH máxima fue de 145.7 pg/mL (116.8-260.0 pg/mL), encontrándose la PTH más elevada de 3442 pg/mL en un caso; se reportaron 4 pacientes con PTH mayor de 1000 pg/mL (6.7%). La Vitamina D estuvo disponible solamente en 41 pacientes, encontrándose una concentración mínima de 13.5 ng/mL (10.35-18.9 ng/mL). Un 24% de los pacientes se presentaron con vitamina D menor de 10 ng/mL y ninguno de ellos tuvo un valor normal mínimo de vitamina D. El calcio urinario se registró en 48 pacientes, con una mediana de 255 mg/24 h (161-360). El 29.4% de los pacientes tenía una depuración medida de creatinina menor a 60 ml/min/24h, pero solamente un 29.8% estaban clasificados con diagnóstico de insuficiencia renal crónica.

Ya que las densitometrías en nuestro hospital se realizan por TAC, los resultados no son comparables con otras técnicas y es por esta razón que no se solicitan rutinariamente. Se realizaron densitometrías por Absorciometría dual por Rayos X en 27 pacientes, en los que se encontraron T o Z mínima de -2.4 (-3.3 a -1.4) en columna y -2.0 (-2.7 a -0.9 en cadera). El 45.2% de los pacientes con densitometría tenía osteopenia y el 48.5% osteoporosis, un 6.5% no presentaban alteraciones. El 47.5% de los pacientes tenía antecedente de litiasis renal por lo menos en una ocasión.

En cuanto a la evaluación de la función tiroidea, se encontraron perfiles tiroideos en 53 pacientes. La TSH basal se encontró en una mediana de 2.57 mcUI/mL (1.35-4.99 mcUI/mL), mientras que la T4 libre se reportó en 1.17 ng/dL (1.09-1.34 ng/dL). Solo dos pacientes tuvieron TSH suprimida por abajo del límite inferior del

laboratorio que es de 0.4 mcUI/mL, mientras que 25% tuvieron una TSH mayor de 4.2 mcUI/mL, que corresponde al límite superior del laboratorio, lo que corresponde a un 28.8% de los pacientes con TSH alterada. Por otro lado, 11.7% tuvieron concentraciones de T4 libre fuera de los rangos del laboratorio. Solamente un 20% de los pacientes se conocía con enfermedad tiroidea previa. En cuanto al diagnóstico bioquímico de la función tiroidea, la mayoría de los pacientes se encontraron eutiroideos (43.4%), presentándose hipotiroidismo subclínico en un 22.6%, hipotiroidismo primario en 15.5%, hipertiroidismo subclínico en 13.2%, hipertiroidismo primario en 3.8% e hipotiroidismo central en 1.9%. Tabla 2.

<b>Diagnóstico.</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%) válido</b>
Hipotiroidismo primario	8	15.1
Hipotiroidismo subclínico	12	22.6
<b>Eutiroideo</b>	<b>23</b>	<b>43.4</b>
Hipertiroidismo subclínico	7	13.2
Hipertiroidismo primario	2	3.8
Hipotiroidismo central	1	1.9

Tabla 2: Alteraciones bioquímicas de la función tiroidea al momento del diagnóstico de HPP.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características del HPP de acuerdo al estado tiroideo. Figura 4.



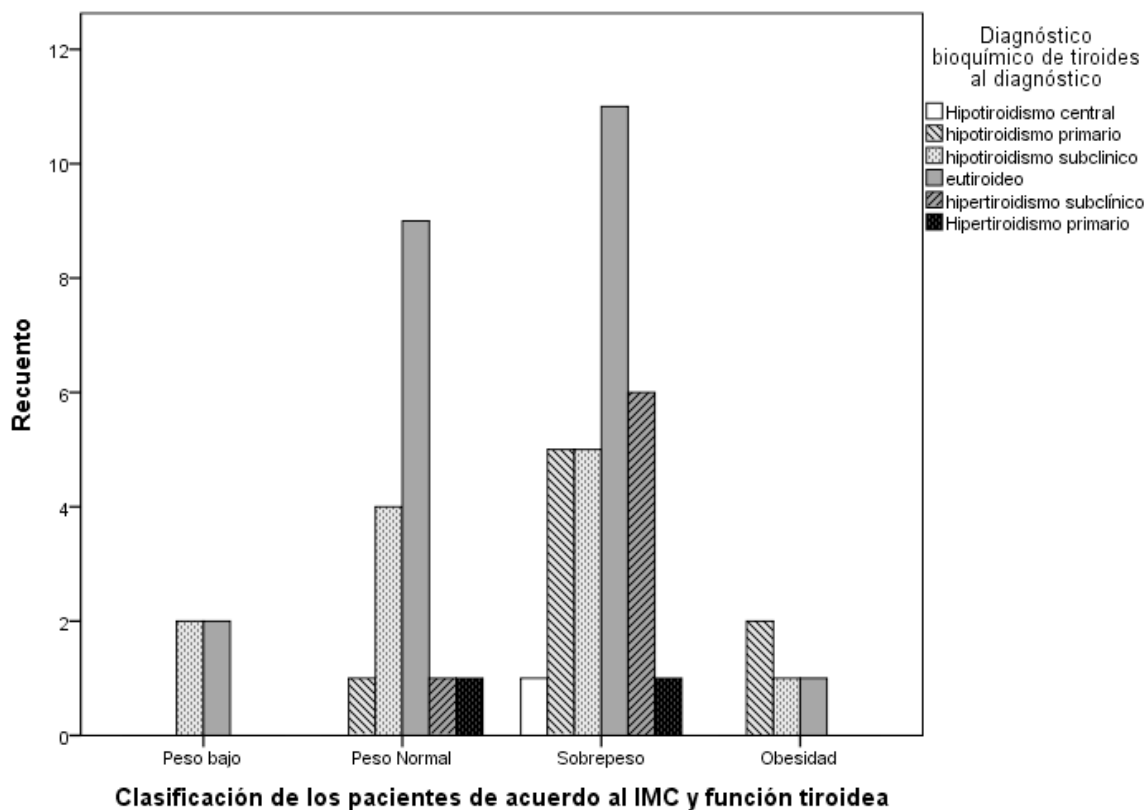


Figura 4. Distribución del peso corporal de acuerdo a IMC y función tiroidea.

En cuanto a la relación entre la distribución del peso corporal de acuerdo a IMC y la función tiroidea, los pacientes se encontraron con mayor frecuencia en peso normal y sobrepeso, con presencia tanto de hipertiroidismo como hipotiroidismo. Los pacientes que se encontraban en los extremos tanto bajos como altos tenían con mayor frecuencia hipotiroidismo. Al hacer la evaluación conjunta de los estudios de imagen y laboratorio, solamente el 21.1% de los pacientes tuvieron resultados normales de tiroides, presentando todos los demás alguna alteración bioquímica, estructural o ambas.

En nuestra serie, 56 de los pacientes tuvieron gammagrafía (94.9%), misma que se realizó tanto en fase tiroidea como paratiroidea. En cuanto a los hallazgos en fase paratiroidea, se encontró la presencia de adenoma único en 66.1% de los casos, adenomas múltiples en 10.7%, hiperplasia en 3.6% y en un 19.6% no se evidenció paratiroides. Tabla 3.

Hallazgo.	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin paratiroides visible	11	19.6
<b>Adenoma único</b>	<b>37</b>	<b>66.1</b>
Adenoma múltiple	6	10.7
Hiperplasia	2	3.6

Tabla 3. Hallazgos de paratiroides en gammagrafía.

En el 52.7% de los pacientes se evidenció alteración estructural durante la fase tiroidea de la gammagrafía.

Unicamente cuarenta y siete pacientes (85.5%) tuvieron un ultrasonido de cuello para localización. En cuanto a paratiroides, en 50% de los pacientes no se evidenció alteración, encontrándose adenoma único en 43.5% de los casos, hiperplasia en 4.3% y adenomas múltiples en 2.2%. Tabla 4.

Hallazgo.	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Sin hallazgos</b>	<b>23</b>	<b>50.0</b>
Adenoma único	20	43.5
Adenomas múltiples	1	2.2
Hiperplasia	2	4.3
Total	46	100.0

Tabla 4. Hallazgos de paratiroides en USG cuello.

En cuanto a tiroides, 72.3% de los pacientes presentó alteración en el mismo ultrasonido utilizado para localización de paratiroides. El 48.9% tuvo nódulos múltiples, 19.1% nódulo único y un 4.3% (2 casos) presentó otros hallazgos en relación a tiroiditis y quiste coloide respectivamente. Tabla y figura 5.

Hallazgo.	Frecuencia	Porcentaje (%) válido
Sin hallazgos	13	27.7
Nódulo único	9	19.1
<b>Nódulos múltiples</b>	<b>23</b>	<b>48.9</b>
Otros hallazgos	2	4.3

Tabla 5. Hallazgos de tiroides en USG cuello.

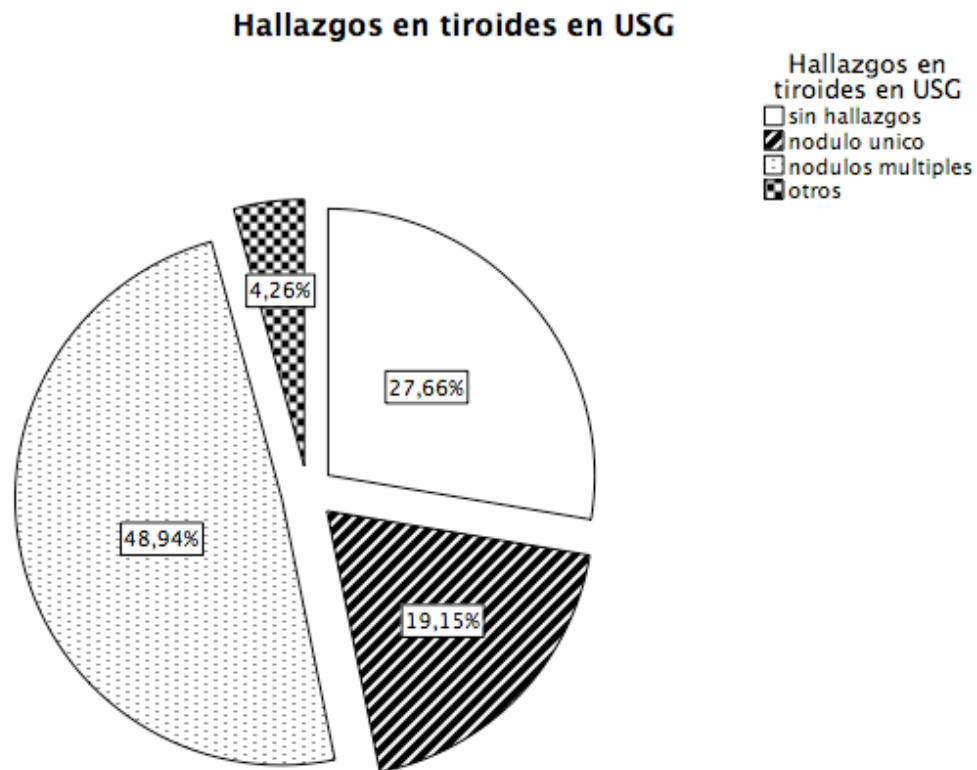


Figura 5. Hallazgos de alteración tiroidea en USG cuello.

**Resultados en cuanto a estudios histopatológicos pre y post quirúrgicos.**

De la totalidad de los casos, solamente dos de los pacientes fueron sometidos a BAAF de tiroides ante la presencia de nódulos tiroideos sospechosos. El reporte de esta BAAF fue Bethesda IV y Bethesda V, lo cual los colocaba en un riesgo de malignidad de 15-30% y 60-75% respectivamente<sup>7</sup>, por lo cual se sometieron a cirugía de tiroides con estudio transoperatorio.

En varios casos, durante la exploración quirúrgica por paratiroidectomía, los cirujanos encontraron alteraciones anatómicas tiroideas sospechosas de malignidad, con toma de muestra de tejido correspondiente para valoración histopatológica, documentándose malignidad en 18.6%.

En 6 de los casos aún no se realiza cirugía y en el resto de los pacientes no se encontraron alteraciones durante el evento quirúrgico.

Del total de pacientes sometidos a cirugía, en 37 pacientes (84.1%) se solicitó estudio transoperatorio, ya sea de tiroides, paratiroides o ambos. Los reportes transoperatorios fueron los siguientes:

En cuanto a los reportes transoperatorios de paratiroides, se encontró en un 59.5% adenoma único, 21.6% presentó hiperplasia de múltiples paratiroides, 16.2% hiperplasia de una paratiroides y el 2.7% adenomas paratiroides múltiples.

Tabla 6.

<b>Hallazgo.</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%) válido</b>
Hiperplasia única	6	16.2
Hiperplasia múltiple	8	21.6
Adenoma único	22	59.5
Adenoma múltiples	1	2.7

Tabla 6. Hallazgos transoperatorios de paratiroides.

En cuanto a los hallazgos transoperatorios de tiroides, de un total de 13 pacientes con alteraciones sospechosas, sólo se reportó malignidad en el 76.9%, con hallazgo de benignidad en 15.4% y un caso con tejido insuficiente para estudio histopatológico. Tabla 7.

Hallazgo.	Frecuencia	Porcentaje (%) válido
Sin tejido	1	7.7
Benigno tiroides	2	15.4
Maligno tiroides	10	76.9

Tabla 7. Hallazgos transoperatorios de tiroides.

A pesar de la utilidad de un estudio transoperatorio, fue necesario esperar el reporte definitivo en la mayor parte de los casos.

En el estudio histopatológico definitivo, en cuanto a paratiroides, se determinó la presencia de adenoma único en 58.1% de los casos, hiperplasia de más de una paratiroides en 23.3%, hiperplasia de una sola paratiroides en 16.3% y una paratiroides sin evidencia de tumor en 1 caso. Tabla 8.

Hallazgo.	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin tumor	1	2.3
Hiperplasia unica	7	16.3
Hiperplasia multiple	10	23.3
Adenoma unico	25	58.1

Tabla 8. Hallazgos de paratiroides en estudio histopatológico definitivo.

En cuanto a los hallazgos de tiroides, se reportó malignidad en el 80% de los casos, con hallazgo de benignidad en un 20%. Tabla 9.

Hallazgo.	Frecuencia	Porcentaje (%)
Benigno tiroides	3	20.0
Maligno tiroides	12	80.0

Tabla 9 . Hallazgos de tiroides en estudio histopatológico definitivo.

**Resultados en cuanto a pacientes con hiperparatiroidismo primario y alteración tiroidea vs pacientes con hiperparatiroidismo primario sin alteración tiroidea.**

En cuanto a la comparación del grupo de pacientes con y sin alteración tiroidea, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, concentraciones séricas de calcio, PTH ni TSH basal, así como antecedentes heredofamiliares. En cuanto a antecedentes personales patológicos, únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al antecedente de enfermedad autoinmune ( $p$  0.013), ausente en todos los pacientes sin alteración tiroidea. La presencia del resto de antecedentes patológicos sin diferencia entre ambos grupos. Tabla 10.

<b>Parámetro</b>	<b>Sin alteración tiroidea (n=14)</b>	<b>Con alteración tiroidea (n=45)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	46.0 (24.5-57.0)	58.0 (50.0-57.0)	0.365
<b>Sexo femenino</b>	64.3%	82.2%	0.214
<b>Calcio máximo</b>	11.3 (11.0-12.4)	11.4 (11.0-12.1)	0.798
<b>PTH máxima</b>	121 (104-149)	161 (127-332)	0.120
<b>TSH basal</b>	2.11 (1.63-2.97)	2.66 (1.27-5.99)	0.941
<b>AHF de enfermedad tiroidea</b>	7.1%	22.2%	0.426
<b>AHF enfermedad autoinmune</b>	14.3%	17.8%	1.000
<b>AHF cáncer</b>	42.9%	37.8%	0.762
<b>AHF hipertensión</b>	64.3%	55.6%	0.758
<b>Otras enfermedades autoinmunes</b>	<b>0%</b>	<b>35.6%</b>	<b>0.013</b>
<b>Tabaquismo</b>	42.9%	24.4%	0.287
<b>Dislipidemia</b>	30.8%	27.3%	1.000
<b>Cardiopatía</b>	0%	15.6%	0.325

<b>Alteraciones metabolismo glucosa</b>	71.4%	77.8%	0.246
<b>Insuficiencia renal</b>	15.4%	34.1%	0.304
<b>Radiación a cuello</b>	0%	2.2%	1.000
<b>Diagnóstico previo de enfermedad tiroidea</b>	0%	27.3%	0.100
<b>Litiasis renal</b>	64.3%	42.2%	0.221

Tabla 10. Comparación de características clínicas y bioquímicas entre pacientes con HPP con y sin alteración tiroidea.

**Resultados en cuanto a pacientes con hiperparatiroidismo primario con cáncer de tiroides vs paciente con hiperparatiroidismo primario sin cáncer.**

Del total de casos incluidos en el estudio, 20.3% de los pacientes, de acuerdo a reporte histopatológico definitivo, tuvieron cáncer de tiroides, lo que corresponde a 12 casos. De estos pacientes, todos tuvieron una edad mayor a 45 años, con una mediana de edad de 64 años (54.5-67.0); el 91.6% fueron mujeres.

En relación a la función tiroidea, el 41.7% de los pacientes con cáncer se encontró bioquímicamente en eutiroidismo, con alteración en pruebas de función tiroidea en 58.3% de los casos, siendo el hipotiroidismo subclínico (33.3%) e hipertiroidismo subclínico (25%) las dos alteraciones encontradas.

Así mismo, en estos pacientes solo se realizó USG cuello en 75% de los casos, siendo los hallazgos más frecuente la presencia de nódulos tiroideos múltiples en 55.6% y nódulo tiroideo único en 33%. En un 11.1% no se encontraron alteraciones. En 58.3% de los casos, la gammagrafía paratiroidea demostró alteración tiroidea, con un incremento en la captación en fase temprana y retraso en el lavado en fase tardía (Patrón HOT/COLD).

Del total de casos incluidos en el estudio, se contó con la descripción completa de los nódulos tiroideos por ultrasonido en 33 pacientes. Los hallazgos fueron los siguientes: La mediana del tamaño de los nódulos fue de 8 mm en su diámetro máximo (RIC 4-16). Un 27.3 % de los nódulos fueron menores de 5 mm y la mayoría eran menores de 1 cm (54.5%), sin embargo una tercera parte (30.3%)

fueron de 1 a 2 cm y el restante (15.2%) fueron mayores a 2 cm. Otros factores evaluados en el ultrasonido indican que el 30.3% estaban vascularizados y el 27.3% presentaban calcificaciones. El nódulo fue quístico en 72.7% de los pacientes, sólido en 6.1% y mixto en 21.2%. El borde se encontraba mal definido en el 18.2%. Veinte pacientes (60.6%) tenían ganglios, 19 de los cuales tenían características inflamatorias y solo 1 era sospechoso de malignidad. El resultado general se reportó con sospecha de malignidad en el 27.3% de los pacientes con ultrasonido completo. No hubo diferencia entre tener un nódulo único o múltiples ( $p=0.654$ ). La tabla 11 menciona las características clínicas y de imagen habitualmente asociadas con malignidad en los nódulos tiroideos. Las p representan la significancia al compararlas contra ultrasonidos ( $n=33$ ) o pacientes sin esas características ( $n=89$ ).

<b>Característica</b>	<b>Porcentaje de pacientes con la característica</b>	<b>p</b>
<b>PACIENTE</b>		
Edad mayor a 40 años	84.7	0.181
<i>Edad mayor a 47 años</i>	74.6	0.026
Género femenino	78.0	0.268
Antecedente personal de radiación a cuello	1.7	1.000
<b>NÓDULO</b>		
Tamaño del nódulo > 5mm	72.7	0.073
<b><i>Tamaño del nódulo &gt;7.5 mm</i></b>	<b>60.6</b>	<b>0.012</b>
<b>Vascularidad</b>	<b>30.3</b>	<b>0.004</b>
<b>Calcificaciones</b>	<b>27.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Borde mal definido</b>	<b>18.2</b>	<b>0.001</b>
<b>Nódulo sólido o mixto</b>	<b>27.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Presencia de ganglios</b>	<b>60.6</b>	<b>0.198</b>
<b>USG sospechoso</b>	<b>27.3</b>	<b>&lt;0.001</b>

Tabla 11. Características clínicas e imagenológicas de malignidad en nódulos tiroideos en ultrasonido.



Se realizó un cálculo con curva de ROC para determinar el punto de corte más óptimo para determinar riesgo de malignidad en estos nódulos. Un diámetro máximo de 7.5 mm o más tuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 52% para detectar un nódulo maligno, el área bajo la curva (AUC) de 0.720. Figura 6.

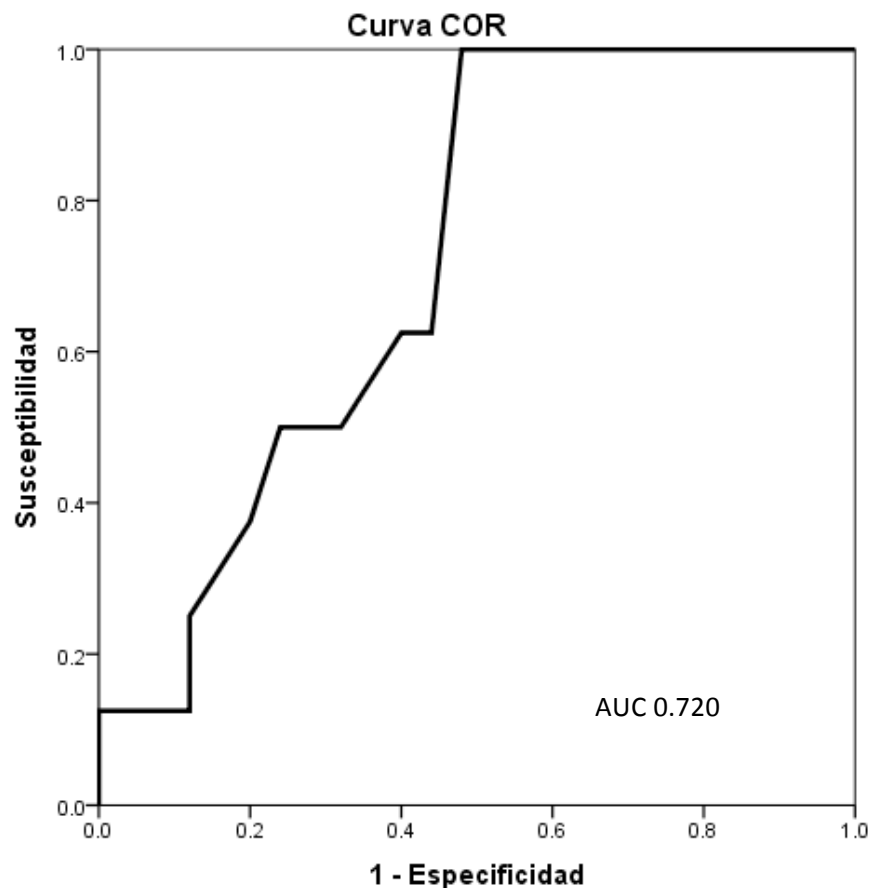


Figura 6. Curva de ROC para establecer punto de corte para riesgo de malignidad en nódulo tiroideo de pacientes con HPP.

En esta misma curva se encontró que para los nódulos de más de 3 cm la sensibilidad es menor de 12% pero la especificidad sube a 92%. Los nódulos mayores de 7.5 mm tuvieron mayor probabilidad de estar vascularizados (OR 9.33,  $p=0.002$ ), tener calcificaciones (OR 8.044,  $p= 0.004$ ) y presentar ganglios en el USG (OR 8.174,  $p= 0.017$ ), también tuvieron mayor probabilidad de tener contenido sólido (OR 8.044,  $p= 0.005$ ) o de ser registrado como USG sospechoso

de malignidad (OR 8.044,  $p=0.005$ ), no así de tener bordes mal definidos ( $p=0.060$ ) ni a que el paciente tuviera antecedentes de tabaquismo ( $p=0.107$ ) o ser mayor de 40 años ( $p=0.394$ )

De la misma manera se encontró que los pacientes mayores de 47 años de edad tienen un riesgo mayor de tener cáncer de tiroides que los menores de esa edad, OR 5.13  $p=0.026$ . El punto de corte tradicional de 40 años no mostró significancia  $p=0.181$

Se creó un modelo de regresión que incluyó los factores que resultaron positivos: edad mayor a 47 años, nódulo mayor de 7.5 mm, con vascularidad, calcificaciones, nódulo con contenido sólido y reporte sospechoso de malignidad. El modelo tuvo una intersección de 4.727 con una significancia de  $<0.001$ .

El modelo tradicional de sospecha de nódulos tiroideos, que incluye edad mayor de 40 años, género femenino, nódulos mayores de 5 mm, vascularidad, calcificaciones, ganglios en USG, nódulos sólidos, bordes mal definidos, USG sospechoso también resultó significativo con una intersección 4.576 y  $p<0.001$  aun cuando algunos de los factores incluidos no fueron significativos en el análisis univariado.

La paratohormona se ha considerado como un factor asociado a malignidad. Una elevación de PTH pudiera estar asociada a mayor presencia de cáncer sin embargo no se ha encontrado una relación clara o un punto de corte de riesgo para esto.

Encontramos que niveles mayores de 130 pg/mL de PTH en este grupo tendrían una sensibilidad de 83.3% y especificidad de 47% y una PTH mayor de 190 pg/mL tendría sensibilidad de 66.7% y especificidad de 76.1%. Sin embargo solo el punto de corte de 190 o más de PTH se acompañó de un riesgo mayor de tener cáncer de tiroides OR 7.898,  $p=0.012$ . Tener una PTH mayor de 190 no se relacionó con el género ( $p=0.502$ ), ni con una edad mayor de 40 años ( $p=0.252$ ) ni con otras enfermedades tiroideas ( $p=0.476$ ), los pacientes con PTH por arriba de este valor no tuvieron mayor historial de litiasis ( $p=0.404$ ), ni de cardiopatía ( $p=0.673$ ), ni dislipidemia ( $p=0.220$ ), ni con la presencia de nódulos mayores de 7.5 mm ( $p=0.710$ ), tampoco se relacionó con nódulos mayores a 5 mm ( $p=0.698$ ), no se

asocia con mas vascularidad ( $p=0.257$ ) ni con calcificaciones ( $p=0.122$ ) o con ganglios en USG ( $p=0.433$ ) o las características de los nódulos ( $p=0.084$ ) , las características de los bordes ( $p=0.363$ ) ni con la probabilidad de tener un USG clasificado como sospechoso ( $p=0.122$ ). Solo se relacionó con una mayor frecuencia de IRC (OR 4.841,  $p=0.028$ ) pero no con ninguna alteración metabolismo o riesgo cardiometabólico medido en este protocolo.

Durante el procedimiento quirúrgico, el cirujano detectó características de malignidad tiroidea en 91.7% de los casos. Se reportó estudio histopatológico transoperatorio en 11 pacientes (91.7%), de los cuales se reportó malignidad en 10 casos (90.9%). En 1 caso no hubo examen trasoperatorio y en otro el reporte de malignidad se estableció hasta el reporte definitivo.

En todos los casos se trató de cáncer papilar de tiroides. Dentro de las variantes histopatológicas reportadas, 2 casos mostraron un patrón clásico (16.7%), 7 casos con variante folicular (58.3%), 2 presentaron cambios oncocíticos (16.7%) y 1 caso con células altas (8.3%). En los 12 casos se realizó disección de cuello ante la presencia de ganglios sospechosos de malignidad. En 41.7% de los pacientes los ganglios fueron positivos para malignidad. El reporte histopatológico definitivo refirió invasión vascular en 25% de los pacientes e invasión a otros tejidos peritiroideos en 33.3%. Los tumores tuvieron una mediana de diámetro máximo de 1.0 cm (0.5-1.48), todos con dimensiones menores a 3 cm. El 33% fueron microcarcinomas, siendo el resto mayores de 1 cm. El 50% de los casos fueron carcinomas multicéntricos.

En el 83.3% de los pacientes, la presentación del cáncer de tiroides fue detectada de manera sincrónica al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, sin embargo, en 2 casos, la presentación de cáncer tiroideo fue a los 4 y 5 años, respectivamente, posteriores al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Tabla 12 y figura 7.

Variante histológica.	Frecuencia	Porcentaje
Clásico	2	16,7
Folicular	7	58,3
Patrón oncocítico	2	16,7
Células altas	1	8,3
Total	12	100,0

Tabla: 12. Variantes histopatológicas de cáncer papilar de tiroides reportadas en estudio histopatológico definitivo.

### Variantes histopatológicas de Cáncer papilar de tiroides en pacientes con Hiperparatiroidismo primario.

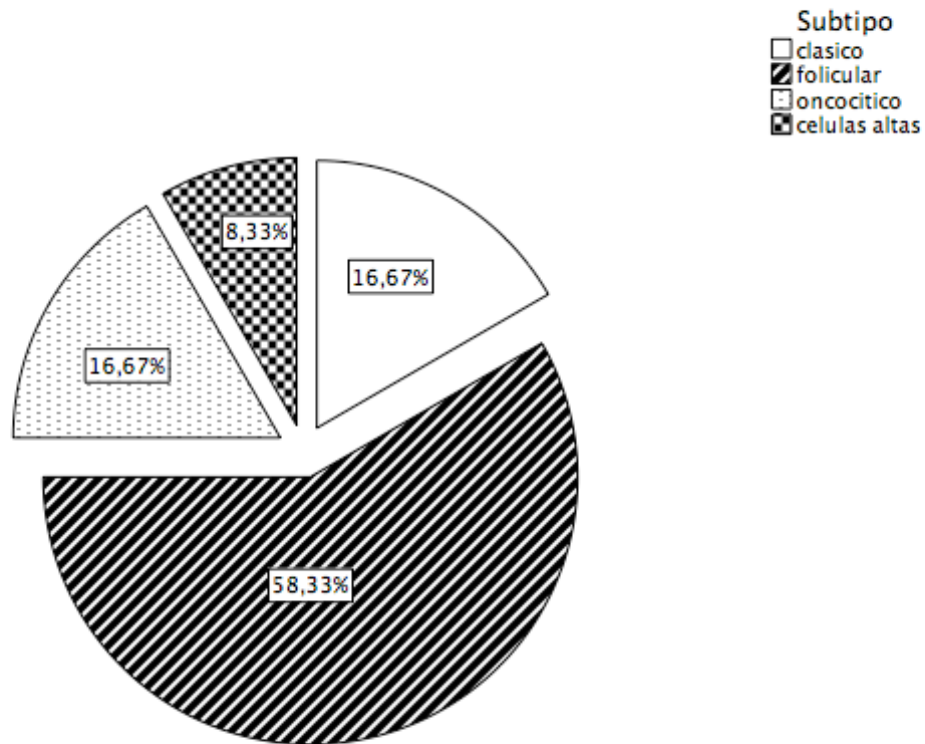


Figura 7. Variantes histopatológicas de cáncer papilar de tiroides.

Al comparar las características clínica y bioquímicas del grupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario con y sin cáncer de tiroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 13.

<b>Parámetro</b>	<b>Con cáncer (n=12)</b>	<b>Sin cáncer (n=47)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	64 (54.5-67.0)	53 (42.8-61.3)	0.105
<b>Sexo femenino</b>	91.6%	74.5%	0.264
<b>Calcio máximo</b>	11.8 (10.9-12.1)	11.4 (11.0-12.1)	0.596
<b>PTH máxima</b>	224 (130-522)	139 (114-183)	0.297
<b>TSH basal</b>	2.18 (1.22-5.2)	2.69 (1.48-5.3)	0.361
<b>AHF de enfermedad tiroidea</b>	33.3%	14.9%	0.214
<b>AHF enfermedad autoinmune</b>	8.3%	19.1%	0.670
<b>AHF cáncer</b>	25.0%	42.6%	0.334
<b>AHF de hipertensión</b>	50.0%	59.6%	0.745
<b>Otras enfermedades autoinmunes</b>	8.3%	19.1%	0.479
<b>Tabaquismo</b>	33.3%	27.7%	0.733
<b>Peso normal</b>	41.7%	26.1%	0.291
<b>Dislipidemia</b>	8.3%	33.3%	0.147
<b>Cardiopatía</b>	16.7%	10.6%	0.626
<b>Litiasis renal</b>	44.7%	58.3%	0.521
<b>Insuficiencia renal</b>	36.4%	28.3%	0.717
<b>Alteraciones metabolismo glucosa</b>	41.6%	53.2%	0.736
<b>Radiación a cuello</b>	0%	2.2%	1.000
<b>Diagnóstico previo de enfermedad tiroidea</b>	8.3%	25.6%	0.261
<b>Otras enfermedades autoinmunes</b>	16.7%	29.8%	0.482

Tabla 13. Comparación de características clínicas y bioquímicas entre pacientes con HPP con y sin cáncer de tiroides.

Al establecer la clasificación final de estos pacientes por la escala TNM, la mayoría de los pacientes se encontró en etapa 1, con una tasa relativa de supervivencia establecida por ATA y AJCC de casi 100%. El resto de los pacientes, se encontraron en etapa III (supervivencia a 5 años del 93%) y etapa IV (supervivencia a 5 años del 51%). Tabla 14.

<b>Clasificación de TNM<sup>8</sup></b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Tasa relativa de supervivencia a 5 años</b>
I	5	41.6%	Casi 100%
III	4	33.3%	93%
IVA	2	16.7%	51%
IVB	1	8.4%	51%
Total	12		

Tabla 14. Clasificación de TNM en pacientes con cáncer de tiroides.

La mayoría de los pacientes se encontraron en riesgo de recurrencia elevado de acuerdo a lo establecido por la ATA<sup>8</sup> (66.7%), con un riesgo de recurrencia bioquímica del 12-14%, un riesgo de recurrencia estructural de 56-72% y una probabilidad de evolución libre de enfermedad del 31-32%. El resto de los pacientes (33.3%), se encontró en un riesgo bajo de recurrencia según la ATA<sup>8</sup>, con un riesgo de recurrencia bioquímica del 10-15%, un riesgo de recurrencia estructural de 2-7% y una probabilidad de evolución libre de enfermedad del 78-91%. Tabla 15.

Clasificación ATA <sup>8</sup>	Frecuencia	Porcentaje válido	Riesgo de recurrencia bioquímica <sup>8</sup>	Riesgo de recurrencia estructural <sup>8</sup>	Evolución libre de enfermedad. <sup>8</sup>
Alto	8	<b>66.7%</b>	12-14%	56-72%	31-32%
<b>Intermedio</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	14-22%	<b>21-34%</b>	52-64%
Bajo	4	33.3%	10-15%	2-7%	78-91%

Tabla 15. Clasificación ATA en pacientes con cáncer de tiroides e HPP.

El reporte de patología y la evolución del caso requirieron que 25% de los pacientes se sometieran a una segunda intervención de cuello para completar tiroidectomía o hacer una disección selectiva de cuello.

Los pacientes que fueron positivos para cáncer tiroideo tuvieron el tratamiento habitual para esta patología, con tiroidectomía total y exploración con disección selectiva de cuello en caso de linfadenopatías sospechosas de malignidad, con posterior aplicación de dosis masiva de radio-yodo y seguimiento con USG de cuello y tiroglobulina estimulada y suprimida. La mediana de dosis acumulada de yodo radioactivo en estos pacientes fue de 100 mCi (100-150), misma que es considerada baja. En la mayoría de los pacientes la dosis aplicada de radio-yodo fue de 100 mCi (58.3%), con administración en el resto de los paientes de 150 mCi, todos en una sólo ocasión. La mediana de la concentración de la última Tg suprimida fue 0.1 mcUI/mL (0.04-0.1) mientras que la de TgE fue de 0.66 mcUI/mL (0.20-1.33). Ninguno de los pacientes requirió radioterapia. El ultrasonido de seguimiento mostró actividad en un paciente y dudoso en otro, mientras que los demás no tenían actividad estructural por este método. Utilizando criterios bioquímicos e imagenológicos se consideró que el 90% de los pacientes se encontraban curados e inactivos en la última evaluación (evolución libre de

enfermedad de acuerdo a ATA<sup>8</sup>) y solo uno permanecía con enfermedad activa por persistencia estructural.

Utilizando sistemas de estadificación pronóstica tales como AMES, AGES y MACIS, la sobrevida a 20 años, de acuerdo a la escala de MACIS fue del 88.7% en la mayoría de los pacientes (50%) (Tabla 16); utilizando la escala de AMES, la sobrevida libre de enfermedad a 20 años estimada fue del 99% en 50% de los pacientes y 61% en el resto (Tabla 17). La mortalidad estimada a 25 años con la escala de AGES fue del 2% en 50% de los pacientes, 24% en 41.7% de los casos y 49% en 1 sólo caso (Tabla 18).

<b>Escala de MACIS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Sobrevida a 20 años</b>
Puntaje <6	3	25,0	99.10%
<b>6.0-6.9</b>	<b>6</b>	<b>50,0</b>	<b>88.7%</b>
7.0-7.9	0	0	55.6%
>8	3	25,0	23.5%
Total	12	100,0	

Tabla 16. **Sobrevida de acuerdo a escala MACIS**

<b>Escala de AMES.</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Sobrevida libre de enfermedad a 20 años.</b>
Bajo riesgo	6	50,0	99%
Alto riesgo	6	50,0	61%
Total	12	100,0	

Tabla 17. **Sobrevida de acuerdo a escala AMES**



<b>Escala de AGES</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Mortalidad a 25 años.</b>
Estadio 1 (0-3.99)	<b>6</b>	<b>50,0%</b>	<b>2%</b>
Estadio 2 (4- 4.99)	5	<b>41,7%</b>	<b>24%</b>
Estadio 3 (5- 5.99)	1	8.3%	49%
Estadio 4 (>6)	0	0	93%
Total	12	100,0	

Tabla 17. Mortalidad de acuerdo a escala AGES

## **ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.**

La Clínica de Metabolismo óseo y calcio de nuestro servicio brinda atención médica a un número aproximado de 200 pacientes con hiperparatiroidismo primario por año. Actualmente, se encuentra en seguimiento un total de 94 pacientes con esta patología, sin embargo, para el presente estudio, únicamente se obtuvieron datos de 59 expedientes completos, esto debido a que la mayoría de pacientes con esta enfermedad son egresados a la brevedad al ser un padecimiento con una alta tasa de curación tras la resolución quirúrgica, además, no todos cuentan con expediente físico ni electrónico completo de acuerdo a lo establecido por nuestra institución, o, en algunos casos, no cuentan con estudios de laboratorios previos al 2015, año en el que se inició el uso del nuevo sistema de consulta de resultados y comunicación con laboratorio central.

Los pacientes que continúan en seguimiento por el servicio de endocrinología, después del tratamiento para hiperparatiroidismo primario, son aquellos en los que se han detectado neoplasia endocrina múltiple (NEM), litiasis renoureteral persistente o alteraciones que ameriten tratamiento en tercer nivel. Los pacientes diagnosticados antes del 2010 son pocos comparados con los diagnosticados recientemente.

En nuestro estudio, la mayoría de los casos fueron diagnosticados en los últimos 6 años, sin embargo, destaca que la mediana de tiempo de seguimiento fue de 1 año, lo cual podría estar en relación con la alta tasa de curación tras la cirugía de esta patología y el tiempo breve de seguimiento que requieren por ello. La mayoría de los pacientes analizados fueron mujeres entre la quinta y séptima década de la vida, con un bajo porcentaje de pacientes menores de 30 años, lo cual concuerda con las características por sexo y edad de la presentación de esta enfermedad.

La mayoría de pacientes tuvieron hipertensión arterial sistémica como antecedente patológico, siendo inclusive de reciente diagnóstico (menos de un año), por lo que es posible que se asocie al cuadro de Hiperparatiroidismo primario. Por otra parte, destacó la presencia de alteraciones del metabolismo de glucosa, con una frecuencia de prediabetes del 40.7% y de diabetes en un 10.2%, dislipidemia en

28%, además de una alta frecuencia de sobrepeso al diagnóstico (55.9%) y una prevalencia de obesidad del 6.8% (sobre todo en mujeres), todos mayores a los encontrados en la población general, lo que orientaría a considerar al hiperparatiroidismo primario como un padecimiento relacionado con un alto riesgo cardiovascular en el contexto de síndrome metabólico. Así mismo, el 27.1% de los pacientes presentaron antecedentes de enfermedades autoinmunes, de las cuales, las tiroideas fueron las más frecuentes.

En nuestro estudio, todos los pacientes se encontraron con hipercalcemia, sin detección de casos de HPP asintomático, con un bajo porcentaje de crisis hipercalcémica (8.5%) y pancreatitis aguda (8.5%), esto probablemente relacionado con un diagnóstico temprano de la enfermedad en el contexto de hallazgo incidental de hipercalcemia o abordaje de estudio de paciente con litiasis renal. En cuanto a la determinación del resto de parámetros bioquímicos, los registros en este estudio se encuentran incompletos debido a que los criterios para indicar cirugía en los pacientes con hiperparatiroidismo primario han cambiado en los años recientes, destacando que la determinación de algunos parámetros de laboratorio, tales como calciuria en 24 hrs, no es necesaria en casos como hipercalcemia severa a menos que exista litiasis persistente después del tratamiento, así mismo la determinación de vitamina D no es indispensable para el protocolo diagnóstico, a pesar su relación entre severidad del hiperparatiroidismo primario y síntomas metabólicos. En nuestro estudio, todos los pacientes con determinación de Vitamina D presentaron deficiencia de la misma, lo que apoya el hecho de considerar la determinación de esta hormona como parte del protocolo complementario en hiperparatiroidismo primario.

En nuestra serie, 16.7% de los casos tuvieron diagnóstico de neoplasia endócrina múltiple tipo 1 y 3.4% de NEM 2, sin embargo, destaca que el servicio de Endocrinología de esta UMAE es un centro de referencia de enfermedades neuroendocrinológicas, lo que puede sobreestimar la frecuencia de estas patologías, cuya prevalencia es muy baja, considerándose incluso enfermedades de presentación rara.

Por otra parte, para el estudio de la densidad mineral ósea, las densitometrías en nuestro hospital se realizan por TAC, cuyos resultados no son comparables con otras técnicas establecidas en guías internacionales para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis, siendo la razón por la que no se solicitan rutinariamente. En nuestro estudio se realizaron densitometrías por absorciometría dual por Rayos X únicamente en 27 pacientes, encontrándose una alta frecuencia de osteopenia (45.2%) y osteoporosis (48.5%), siendo normales sólo en un 6.5%, lo cual refleja la necesidad de valorar la densidad mineral ósea con la técnica adecuada (DEXA) en todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario, no sólo para brindar un tratamiento adecuado, sino para una prevención secundaria o terciaria de complicaciones y optimización con ello de recursos.

La evaluación del perfil hormonal tiroideo en pacientes con hiperparatiroidismo primario aún no forma parte de un algoritmo o protocolo rutinario, por lo que no todos los pacientes cuentan con laboratorios completos en este contexto. En nuestro estudio destaca la evidencia de alteración tiroidea bioquímica en 56.6% de los casos, encontrándose entre la prevalencia del 15 al 70% referida por la literatura<sup>13</sup>, lo que nos lleva a plantear la inclusión de la medición de TSH y T4 libre en el abordaje de los pacientes con HPP, tanto para diagnóstico y tratamiento temprano como para prevención de complicaciones. Retomando los datos referidos previamente en relación a riesgo cardiovascular en pacientes con hiperparatiroidismo primario, al relacionarlos con la alteración de la función tiroidea, los resultados hacen evidente que el hipertiroidismo no se asocia necesariamente a un peso bajo ni el hipotiroidismo a un peso alto, sino que esta es la distribución de peso común a toda la población mexicana, por lo que el estado tiroideo no parece haber influido en los parámetros metabólicos de los pacientes.

Comparando parámetros clínicos y bioquímicos entre los pacientes con y sin alteración tiroidea, únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p 0.013$ ) en cuanto a antecedente de enfermedad autoinmune, hecho que indica que los pacientes son prácticamente iguales en cuanto a parámetros iniciales en el estudio de hiperparatiroidismo primario, lo que implica que no hay

manera de distinguir a los pacientes que requieren estudios de tiroides de los que no, apoyando nuevamente la necesidad de inclusión rutinaria de estudios de laboratorio y gabinete para evaluar la función tiroidea en el abordaje de HPP. La probabilidad de resultar con una alteración es la misma en cualquier paciente, excepto en los pacientes con otras enfermedades autoinmunes, en los cuales es lógicamente, mayor la posibilidad de tener patologías de este tipo.

A pesar de que el diagnóstico bioquímico es suficiente para determinar la presencia de hiperparatiroidismo primario, los estudios de localización se realizan en los casos en los que se planea cirugía y el recurso está disponible. El ultrasonido de cuello y la gammagrafía son los estudios de gabinete que con mayor frecuencia se solicitan, destacando sus diferentes sensibilidades y especificidades, así como la utilidad de su complementariedad, especialmente en casos de recurrencia, hiperplasia y paratiroides ectópicas. En nuestro estudio, se realizó gammagrafía en el 94.9% de los casos y USG de cuello en 85.5%, lo cual puede estar relacionado a la disponibilidad y rapidez con la que se pueden obtener ambos estudios en un hospital de tercer nivel.

La gammagrafía se reporta tanto en fase paratiroidea como tiroidea, lo que la hace útil para evaluar ambas glándulas. En cuanto a los hallazgos en paratiroides, destaca la presencia de adenoma paratiroideo único en la mayoría de los casos (66.1%), coincidiendo con lo establecido en la literatura internacional como primera causa de hiperparatiroidismo primario. Así mismo, la alteración en la fase tiroidea se evidenció en 52.7%, mostrando inclusive la alteración en la captación/depuración (patrón HOT/COLD), cuya importancia radica en la valoración del aumento del metabolismo mitocondrial en patologías tales como cáncer de tiroides.

En cuanto a la realización de USG de cuello, si bien fue dirigida a localización paratiroidea (evidencia de alteración en 50% de los casos), destaca una alta frecuencia de alteración estructural tiroidea (72.3%), siendo la enfermedad multinodular la más frecuente (48.9%), por lo cual, y relacionado a la alta frecuencia de alteración bioquímica de la función tiroidea en estos pacientes,

apoyaría el hecho de la evaluación de TSH, T4libre y USG de cuello como parte fundamental del abordaje del HPP.

Un aspecto importante es la experiencia del cirujano en el tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario, con realización no sólo de paratiroidectomía de acuerdo al estudio de localización y hallazgo macroscópico, sino también con una exploración de cuello para detección transquirúrgico de patología estructural tiroidea y/o ganglionar.

El aspecto histopatológico es importante, tanto para diagnóstico transquirúrgico que oriente la cirugía a proyectar, como para determinar un diagnóstico definitivo. En nuestro estudio, 84.1% de los casos contó con reporte histopatológico transoperatorio tanto de paratiroides, tiroides o ambos, destacando nuevamente la predominancia de adenoma paratiroideo como principal causa de hiperparatiroidismo primario, y en cuanto a tiroides, la presencia de malignidad en un 76.9% de los casos sospechosos. A pesar de la utilidad de un estudio transoperatorio, fue necesario esperar el reporte definitivo en la mayor parte de los casos, mismo que confirmó la presencia de adenoma paratiroideo en 58.1%, y en cuanto a patología tiroidea, la presencia de malignidad en el 80% de los casos. Esto denota la importancia de un abordaje multidisciplinario tanto para la evaluación clínica, bioquímica, por métodos de imagen, evaluación macroscópica durante cirugía y estudio histopatológico en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

En relación a la presencia de cáncer de tiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario, nuestro estudio reportó una frecuencia del 20.3%, la cual es mayor a la reportada en Estados Unidos (2% a 7%)<sup>20</sup>, Europa (3-6.6%)<sup>21,22,23</sup>, Asia (17.4-17.6%)<sup>25,26,27</sup> y otras series realizadas en México (6.8%)<sup>24</sup>. Con respecto a Mendoza et al, estudio realizado previamente en nuestra población, la frecuencia fue mayor a la esperada del 6.6%. En relación a nuestro resultado, es importante destacar que el tamaño de la muestra fue menor al considerado en otras series, así mismo, la mayoría de pacientes con datos completos incluidos en nuestra base de datos, presentan patologías que requieren seguimiento en un Tercer Nivel de atención como esta UMAE CMN SXXI, sin incluirse a muchos

pacientes con hiperparatiroidismo primario sin comorbilidades asociadas ante una alta tasa de egresos por curación, por lo que no cuentan con expediente activo.

Considerando que los hallazgos de ultrasonido fueron incidentales en la mayoría de los casos, puesto que el ultrasonido se solicitó como parte de la planeación quirúrgica, llama la atención que casi dos terceras partes de los nódulos eran mayores de 0.5 cm, medida considerada como indicativa de un nódulo de riesgo que debe ser biopsiado por ultrasonido si las características del paciente y el ultrasonido lo sugieren. Clínicamente, es difícil aún para los endocrinólogos experimentados, detectar nódulos menores de 1 cm sin la ayuda de estudios de imagen y a pesar de la baja probabilidad de malignidad para la mayoría de los nódulos tiroideos incidentales, llama la atención la alta frecuencia con la que se encontraron nódulos en este grupo de pacientes, la alta frecuencia de nódulos sospechosos y finalmente la alta frecuencia de malignidad.

La curva ROC indica que los nódulos tienen riesgo de malignidad a partir de 7.5 cm, esto concuerda con la literatura para el estudio de nódulos tiroideos sin otras patologías concomitantes. Hace algunos años se consideraba que solo los nódulos mayores de 1 cm tenían riesgo de malignidad y debían ser biopsiados, sin embargo, con el advenimiento de mejores técnicas ultrasonográficas y de histopatología, se han logrado detectar nódulos malignos de menor tamaño, por lo cual la literatura internacional sugiere biopsiar nódulos sospechosos desde 5 mm.

En cuanto a la edad, la literatura mundial sugiere que los pacientes con nódulos tiroideos que son mayores de 40 años tienen más riesgo de malignidad tiroidea comparados contra los menores de esta edad. En este grupo se encontró que la edad a partir de la cual se encuentra diferencia es de 47 años en adelante, lo cual representa casi una década más de lo que se ha considerado hasta ahora, sin embargo por el número de pacientes registrados no se puede afirmar que este punto de corte es mejor para nuestra población.

La elevación de la PTH se ha considerado como un factor de riesgo para desarrollar nódulos malignos en tiroides; en nuestro estudio se encontró que una PTH por arriba de 190 pg/mL se asocia con una mayor frecuencia de cáncer de tiroides, sin embargo no se relaciona con ninguno de los factores de riesgo

tradicionales para cáncer de tiroides como las características ultrasonográficas o la edad. Los estudios transversales no permiten determinar si entre las variables tienen una relación causal, pero permiten sugerir algunas relaciones que valen la pena estudiar en estudios con poder para determinar estas asociaciones.

Los resultados anteriores sugieren sin embargo que puede ser que no exista una relación causal entre la PTH y los nódulos tiroideos con riesgo de malignidad, sino que más bien existe otro u otros factores que se asocian a una neoplasia y que pueden estar asociados a la otra, sin embargo, en el caso del hiperparatiroidismo primario es difícil establecer un punto de inicio de la patología ya que los pacientes se detectan habitualmente de manera incidental estando asintomáticos en estudios de revisión general de salud o cuando tienen secuelas del hiperparatiroidismo. Es probable que esta asociación causal sea más fácil de estudiar en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en los cuales se puede dar un seguimiento más estrecho al inicio de la enfermedad y la evolución de la función tiroidea y sus características. Cualquier estudio de este tipo requerirá cohortes de pacientes con amplios seguimientos los cuales no pueden ser realizados en este momento en nuestra unidad debido a los criterios de referencia y contrareferencia vigentes.

Durante el procedimiento quirúrgico, se corroboró que la experiencia del cirujano es importante para la detección de patología tiroidea (hallazgo macroscópico en 91.7% de los casos con cáncer de tiroides), por lo que, y de acuerdo con la literatura, este tipo de cirugías deben ser proyectadas por un cirujano endocrinológico experto en cirugía de cuello, quien cuenta con la experiencia de tratamiento quirúrgico de hiperparatiroidismo primario pero que conoce la posibilidad de comorbilidades asociadas.

A pesar de que todos los casos presentaron cáncer papilar de tiroides (el más frecuente), la mayoría fueron de variantes histopatológicas poco frecuentes y de mal pronóstico, predominantemente variante folicular, e inclusive, células altas (peor pronóstico de acuerdo a ATA<sup>8</sup>). Esto indica que más de un 80% de los tumores tiroideos descubiertos durante un estudio por HPP pudieran ser de variantes consideradas como agresivas. A si mismo, a pesar de que la mayoría de



tumores eran menores de 1.4 cm, inclusive microcarcinomas, un porcentaje importante presentó metástasis ganglionares, invasión vascular y peritiroidea. Así mismo, la mitad de los casos fueron carcinomas multicéntricos. Por otra parte, si bien la presentación del cáncer de tiroides fue detectada de manera sincrónica al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario en la mayoría de los casos, algunos pacientes fueron diagnosticados posterior al tratamiento de HPP, lo que orienta a que todos los pacientes, independientemente del nivel de atención médica, y aunado a los resultados previamente comentados, deben ser evaluados periódicamente en búsqueda de patología relacionada, no sólo tiroidea, sino también cardiovascular. El tratamiento y seguimiento en estos pacientes fue el habitual para cáncer de tiroides, con requerimiento de dosis bajas de radioyodo.

Tomando en cuenta las escalas pronósticas en estos pacientes (AMES, AGES, MACIS y TNM)<sup>54</sup>, la mayoría se estadificó en un riesgo de recurrencia elevado de acuerdo a TNM<sup>8</sup>. En cuanto a sobrevida, utilizando la escala de MACIS, en la mayoría de los pacientes se estimó una sobrevida a 20 años del 88.7%, y de acuerdo a la escala de AMES, una sobrevida libre de enfermedad a 20 años del 99%<sup>54</sup>. La mortalidad estimada de acuerdo a escala de AGES fue del 2% (50% casos) y 24 % (41.7% casos)<sup>54</sup>.

A pesar de las limitaciones en el estudio, se encuentra información relevante respecto a los pacientes con hiperparatiroidismo primario en los que se encuentra con frecuencia alteraciones tiroideas. Se puede observar que el cáncer de tiroides es una entidad frecuente en este grupo, y que, a pesar de que presenta características histopatológicas de mayor agresividad y un riesgo elevado de recurrencia de acuerdo a ATA, al ser detectado de manera oportuna la sobrevida es alta y la mortalidad baja. Con estos resultados, sugerimos que los pacientes sean sometidos de manera rutinaria al escrutinio de enfermedad tiroidea en el protocolo de estudio del hiperparatiroidismo primario, principalmente con la búsqueda intencionada de nódulos tiroideos, siguiendo las guías internacionales con toma de biopsia en aquellos cuyas características sean sospechosas de malignidad, evitando la conducta expectante a valorar el estudio histopatológico trans o postoperatorio para determinar la naturaleza del nódulo, lo cual origina un

retraso diagnóstico e implica una segunda cirugía para el paciente, incrementando el riesgo de morbimortalidad y elevados costos para la institución.

## **CONCLUSIONES.**

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad que se diagnostica con una frecuencia cada vez mayor. Algunos casos tendrán indicación quirúrgica, mientras que otros requieren vigilancia, sin embargo existen comorbilidades asociadas al HPP que se deben controlar y revisar ya que implican un riesgo de salud adicional. Entre estas alteraciones se encuentran las patologías metabólicas y tiroideas. El cáncer de tiroides parece ser frecuente en estos pacientes y, aún cuando resultan de variantes histopatológicas agresivas y presentan un riesgo elevado de recurrencia, pueden tener un buen pronóstico, ya que su detección incidental y oportuna con la patología de paratiroides permite un tratamiento sincrónico efectivo. Resulta importante la evaluación de la función y estructura tiroidea como parte del abordaje de pacientes con hiperparatiroidismo primario, sobre todo el escrutinio del cáncer de tiroides incidental, esto con fines de diagnóstico, prevención y tratamiento tempranos, mejorando con ello el pronóstico del paciente, disminuyendo la morbimortalidad y optimizando los recursos en salud.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Mendoza-Zubieta et al. High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism. *BMC Endocrine Disorders* (2015) 15:16.
2. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and The American Association of Endocrine Surgeons position Statement on the Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *AACE/AAES Position Statement, Endocr Pract.* 2005;11.
3. LiVolsi V, Montone K, Baloch Z. Parathyroid. The Pathology of Hyperparathyroidism. *Surgical Pathology* 7 (2014) 515–531.
4. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *British Med Bull*, 2011; 99: 39-51, DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. *Arch Pathol Lab Med*, 2008; 132: 1251-1262.
5. Flores-Rebollar, A, Lendechy Velázquez M, Castro-Sánchez A, López Carrasco G, Ruiz Juvera A. Urinary iodine excretion in healthy Mexican adults. *Arch Latinoam de Nut*, 2014; 6(3): 153-160.
6. Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Eastell, R., Silverberg, S. J., Udelsman, R., Marcocci, C., & Potts Jr, J. T. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014; 99(10), 3561-3569.
7. Marcocci C, Cetani F. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011; 365:2389-2397.
8. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E. & Schuff, K. G. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2015;26(1), 1-133.

9. Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration. *Int J Clin Exp Med* 2013;6(6):413–422.
10. Phillips D, Kutler, D, Kuhel W. Incidental thyroid nodules in patients with primary hyperparathyroidism. *Head Neck* 36: 1763–1765, 2014 .
11. Cinamon U, Turcotte R.E. Primary hyperparathyroidism and malignancy: “Studies by nature”. *Bone* 39 (2006) 420–423.
12. Martín Granados García, Alberto Mitsuo León Takahashi, Francisco Javier Guerrero Huerta y Zaki Antonio Taissoun Aslan Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*. 2014;150:65-77.
13. Kissin M, Bakst H. Co-existing myxedema and hyperparathyroidism; case report. *J Clin Endocrinol Metab* 1947;7:152-8.
14. Mehr Sadat Alavi, Negar Azarpira, Mehra Mojallal. Incidental finding of bilateral papillary thyroid carcinoma in a patient with primary hyperparathyroidism. *Hell J Nucl Med* 2010; 13(1): 56-58.
15. Ogburn PL, Black BM. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid; report of four cases. *Proceedings of the staff meetings Mayo Clinic* 1956; 31: 295–
16. Prinz RA, Barbato AL, Braithwaite SS, Brooks MH, Emanuele MA, Gordon DL, et al. Simultaneous primary hyperparathyroidism and nodular thyroid disease. *Surgery* 1982;92: 454-8.
17. Strichartz SD, Giuliano AE. The operative management of co-existing thyroid and parathyroid disease. *Arch Surg* 1990;125(10):1327-1331.
18. Attie JN, Vardhan R. Association of hyperparathyroidism with nonmedullary thyroid carcinoma. *Head Neck* 1993;15(1):20–23.
19. Beus K, Brendan C. Synchronous Thyroid Pathology in Patients Presenting With Primary Hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol* 2004;25:308-312.
20. Arciero C, Shiue Z, Gates J, et al. Preoperative Thyroid Ultrasound Is Indicated in Patients Undergoing Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Cancer* 2012, 3: 1-6.

21. Bentrem DJ, Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. Is pre-operative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism? *Thyroid*. 2002; 12(12): 1109-12.
22. Krause UC, Friedrich JH, Olbricht T, Metz K. Association of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid cancer. *Eur J Surg*. 1996; 162(9): 685-9.
23. Sidhu S, Campbell P. Thyroid pathology associated with primary hyperparathyroidism. *Aust N Z J Surg* 70(4):285–287 (2000).
24. Pino Rivero V, Marques Rebollo L, Ambel Albarran A, Trinidad Ruiz G, Pardo Romero G, Blasco Huelva A. Hyperparathyroidism associated with thyroid disease. Retrospective study of 15 patients treated in 11 years. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 2003; 30(5): 459-66.
25. Mellado DM, Farias OA, Olivares JJ, Perez JV, Gonzalez A. Detection of thyroid disease during surgical exploration of the neck for primary hyperparathyroidism. *Cir Cir*. 2004; 72(4): 347-9.
26. Masatsugu T, Yamashita H, Noguchi S, Nishii R, Koga Y, Watanabe S, et al. Thyroid evaluation in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2005; 52(2): 177-82.
27. Kösem M, Algün E., Kotan C et al. Coexistent Thyroid Pathologies and High Rate of Papillary Cancer in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Controversies About Minimal Invasive Parathyroid Surgery. *Acta chir belg*, 2004, 104, 568-571.
28. Kirt S, Beus M, Brendan C, et al. Synchronous Thyroid Pathology in Patients Presenting With Primary Hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol* 2004;25:308-312.
29. Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, Dackiw AP, Zeiger MA. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery* 2008;144:862-867.

30. Adler JT, Chen H, Schaefer S, Sipple RS. Does routine use of ultrasound result in additional thyroid procedures in patients with primary hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg*; 2010;211:536-539.
31. Yong Sang Lee, Kee-Hyun Nam, Woong Youn Chung, et al. Coexistence of parathyroid adenoma and papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2011;81:316-320.
32. Rivo Vázquez A, Rivo Vázquez JE, Cáceres Alvarado N, et al. Hyperparathyroidism, goiter and well-differentiated thyroid carcinoma. A common association with diagnostic implications. *Cir Esp* 2007;82(1):32–36.
33. Heizmann O, Viehl CT, Schmid R, Muller-Brand J, Muller B, Oertli D. Impact of concomitant thyroid pathology on preoperative workup for primary hyperparathyroidism. *Eur J Med Res* 14:37–41 (2009).
34. Ghorra C, Rizk H, Abi Hachem, et al. Association of parathyroid pathology with well-differentiated thyroid carcinoma. *Presse Med*, 2012; 41: e265-e271.
35. Lehwald, N., Cupisti K., Krausch M., et al. Coincidence of Primary Hyperparathyroidism and Nonmedullary Thyroid Carcinoma. *Horm Metab Res* 2013; 45: 660–663.
36. Cinamon U, Levy D, Marom T. Is Primary Hyperparathyroidism a Risk Factor for Papillary Thyroid Cancer? An Exemplar Study and Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014, 10.1055/s-0034-1396520.
37. Ryan S, Courtney D, Timon C. Co-existent thyroid disease in patients treated for primary hyperparathyroidism: implications for clinical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2015) 272:419–423.
38. Taylor S. Calcium as a goitrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1954;14:1412–22.
39. Ellenberg AH, Goldman L, Gordan GS, Lindsay S. Thyroid cancer in patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 1962; 51:708–17.
40. Chandra, A. K., Goswami, H., & Sengupta, P. Dietary calcium induced cytological and biochemical changes in thyroid. *Environmental toxicology and pharmacology*, 2012, 34(2), 454-465.

41. Tarrass, F., Daki, S., Benjelloun, M., Ramdani, B., Benghanem, M. G., Zaid, D., & Sqalli, S. Synchronous papillary thyroid carcinoma and secondary hyperparathyroidism: Report of cases and review of the literature. *Oral Oncology Extra*, 2005, 41(4), 74-76.
42. McCarty, M. F. Parathyroid hormone may be a cancer promoter—an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Medical hypotheses*, 2000, 54(3), 475-482.
43. Quispes, G., Andrés, W., & Dauder, M. Radiosensibilidad y factores genéticos de riesgo en el cáncer de tiroides. 2012.
44. Viljoen A, Singh DK, Patrick J, Twomey PJ, Farrington K. Analytical quality goals for parathyroid hormone based on biological variation. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(10):1438– 1442.
45. Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. *Clinica Chimica Acta* 2006; 366: 81–89.
46. Chang, M. C., Tsai, S. C., & Lin, W. Y. Dual-phase 99m Tc-MIBI parathyroid imaging reveals synchronous parathyroid adenoma and papillary thyroid carcinoma: a case report. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 24(10), 542-547. 2008.
47. Onkendi EO, Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Peller PJ, Grant CS (2012) Thyroid cancer detection with dual-isotope parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 19(5):1446–1452.
48. Demirel, K., Kapucu, Ö., Yücel, C., Özdemir, H., Ayvaz, G., & Taneri, F. A comparison of radionuclide thyroid angiography, 99mTc-MIBI scintigraphy and power Doppler ultrasonography in the differential diagnosis of solitary cold thyroid nodules. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 30(5), 642-650. 2003.
49. Sharma, R., Mondal, A., Shankar, L. R., Sahoo, M., Bhatnagar, P., Sawroop, K., Kashyap, R. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30-and 120-minute tc-99m MIBI scans. *Clinical nuclear medicine*, 29(9), 534-537. (2004).

50. Spanheimer P, Weigel R. Management of Patients with Primary Hyperparathyroidism and Concurrent Thyroid Disease: An Evolving Field. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:1428–1429
51. Wang, T. S., Cheung, K., Farrokhyar, F., Roman, S. A., & Sosa, J. A. Would scan, but which scan?. A cost-utility analysis to optimize preoperative imaging for primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 150(6), 1286-1294. (2011).
52. Roti E, Rossi R, Trasforini G, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2171–2178.
53. Mendoza Zubieta et al., Incidental thyroid disease found in the context of primary hyperparathyroidism. *Disorders of Bone & Calcium Homeostasis: Case Reports*. June 2013, SAT-216-SAT-216. The Endocrine Society's 95th Annual Meeting and Expo, June 15-18, 2013, San Francisco.
54. Rios, A., Rodriguez, J. M., Ferri, B., Matínez-Barba, E., Febrero, B., & Parrilla, P. Are prognostic scoring systems of value in patients with follicular thyroid carcinoma?. *European Journal of Endocrinology*, 2013; 169(6), 821-827.



## ANEXOS.

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas del cáncer de tiroides incidental en pacientes operados por hiperparatiroidismo primario en un hospital de tercer nivel
Patrocinador externo (si aplica):	---
Lugar y fecha:	México, D.F; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>¿Por qué se realiza esta investigación?</p> <p>Hay ocasiones en que a las personas que están en estudio por problemas del calcio y las glándulas paratiroides, se les encuentran de manera casual también alteraciones en la tiroides. Aun cuando sabemos que esto es una posibilidad, aun no existe información suficiente en los textos de medicina para saber por qué sucede. Nos interesa tener mas información médica al respecto de usted y su enfermedad para poder entenderlo mejor, por lo que estamos solicitando a los pacientes como usted participar en este estudio.</p>
Procedimientos:	<p>¿Qué procedimientos se realizarán en caso de que usted acepte participar?</p> <p>Su participación en este estudio consistiría en los siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Permitir obtener la información de su expediente relacionada al su diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, motivo por el cual está usted en vigilancia en este hospital para poder ingresarla a una lista de pacientes con características similares.</li></ol>
Posibles riesgos y molestias:	Usted no será sometido a ningún riesgo adicional por participar en este estudio. No se le solicitarán visitas ni estudios especiales y no tendrá ningún retraso o modificación en el proceso de manejo de su enfermedad. Usted continuará con su tratamiento y citas normalmente programadas.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibe ningún beneficio directo al participar en este estudio. Sin embargo con la información obtenida se llegará a un mejor entendimiento de las enfermedades de tiroides y paratiroides como las que usted presenta y contribuirá al avance del conocimiento en esta área.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de este estudio no va a generar cambios en el manejo de su enfermedad ni implica riesgos adicionales para usted ni sus familiares o personas cercanas.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica o quirúrgica dentro del Hospital de Especialidades.
Privacidad y confidencialidad:	Toda su información, incluyendo su identidad, será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son la Dra. Victoria Mendoza Zubieta, Dra. Claudia Ramírez Rentería y Dra. Lourdes Balcázar Hernández. La información no será transferida a otras personas ni comercializada de ninguna manera.
En caso de colección de material biológico :	

No autoriza que se revise mi expediente.

Si autorizo que se revise mi expediente solo para este estudio.

Si autorizo que se revise mi expediente para este estudio y estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Victoria Mendoza Zubieta, (investigador principal) Tel 556276900 ext 21551

Colaboradores:

Dra. Claudia Ramírez, Dra. Lourdes Balcázar Hernández, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la Dra. Lourdes Balcazar [ludab\\_2@hotmail.com](mailto:ludab_2@hotmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**



# HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



## HOJA DE CAPTURA DE DATOS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS DEL CÁNCER DE TIROIDES INCIDENTAL EN PACIENTES OPERADOS POR HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Folio: \_\_\_\_\_ Fecha de captura: \_\_\_\_\_

### Ficha de identificación del paciente

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_

Sexo: M  F  Teléfono: ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Cintura: \_\_\_\_\_ Cadera: \_\_\_\_\_

### Antecedentes familiares

Diabetes mellitus Sí  No  Hipertensión Sí  No  Dislipidemia Sí  No

Litiasis Sí  No  Osteoporosis Sí  No  Cardiopatía Sí  No

Enfermedad autoinmune Sí  No  Cáncer Sí  No  Tumor endocrino Sí  No

Hiperparatiroidismo Sí  No

Enfermedad tiroidea Sí  No  ¿cuál y en quiénes? \_\_\_\_\_

Otras Sí  No  \_\_\_\_\_

Comentarios \_\_\_\_\_

### Antecedentes personales

Diabetes mellitus Sí  No  Hipertensión Sí  No  Dislipidemia Sí  No

Cardiopatía Sí  No  Peso bajo Sí  No  Obesidad Sí  No

Enfermedad autoinmune Sí  No  Cáncer Sí  No  Tumor endocrino Sí  No

Insuficiencia renal Sí  No  Radiación Sí  No

Medicamentos que alteren metabolismo óseo Sí  No

¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo? \_\_\_\_\_

Tabaquismo Sí  No  tiempo \_\_\_\_\_ # cigarrillos/día \_\_\_\_\_

Cancerígenos Sí  No  ¿cuáles? \_\_\_\_\_ IVU repetición Sí  No

Litiasis Sí  No  ¿cuántas ocasiones? \_\_\_\_\_

Osteoporosis Sí  No  tiempo de diagnóstico \_\_\_\_\_ tratamiento Sí  No

Tipo de tratamiento \_\_\_\_\_

Fecha de última evaluación \_\_\_\_\_

Gastritis Sí  No  Pancreatitis Sí  No  Otras Sí  No

### HIPERPARATIROIDISMO

Fecha de inicio de síntomas \_\_\_\_\_ Fecha de evaluación por endocrinología \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico \_\_\_\_\_ Edad Dx \_\_\_\_\_ Síntoma o dato inicial \_\_\_\_\_

Incidental Sí  No  Alteraciones en ECG \_\_\_\_\_

T o Z en columna \_\_\_\_\_ T o Z en cadera \_\_\_\_\_ Osteodistrofia Sí  No  Tumores pardos Sí  No

Resultados de laboratorio más relevantes durante evaluación

Calcio		Calcio corr		Fosforo		Albumina	
Ca iónico		Creatinina S		Vitamina D		PTHi	
Ca urin/24 h		Ca Ur/kg		Creat urin		Índice Ca	
Insulina		Glucosa		Colesterol T		HDL	
LDL		Triglicéridos		Ac. úrico		F alcalina	

### Ultrasonido cuello (Fecha y resultados):

Hallazgo de paratiroide(s) crecida(s) Sí  No  ¿Cuántas paratiroides alteradas? \_\_\_\_\_

Superior derecha  Inferior derecha  Superior izquierda  Inferior izquierda

Hallazgos de alteración tiroidea: Sí  No  (Si hay alteración, agregar comentarios en sección de tiroides)

### Gammagrama/SPECT (Fecha y resultados):

Hallazgo de paratiroide(s) crecida(s) Sí  No  ¿Cuántas paratiroides alteradas? \_\_\_\_\_

Superior derecha  Inferior derecha  Superior izquierda  Inferior izquierda  Ectópica

Hallazgos de alteración tiroidea: Sí  No  (Si hay alteración, agregar comentarios en sección de tiroides)

Tratamiento Cirugía  Medicamentos  Observación

Fecha de cirugía: \_\_\_\_\_ Cirujano/Hospital: \_\_\_\_\_

Cirugía planeada: \_\_\_\_\_

Cirugía realizada: \_\_\_\_\_

¿Se encontraron las 4 paratiroides? Sí  No

Manipulación o reimplante de paratiroides: Sí  No

Complicaciones: Sí  No

Hueso hambriento: Sí  No

Hipoparatiroidismo post quirúrgico transitorio Sí  No   
 Hipoparatiroidismo post quirúrgico permanente Sí  No   
 Lesión nervio laríngeo Sí  No   
 Otros Sí  No

ETO (número y hallazgos en paratiroides):

RHP definitivo (paratiroides): Adenoma  Hiperplasia  Carcinoma  Tamaño \_\_\_\_\_

Estudios postoperatorios (hospital)

Calcio		Calcio corr		Fosforo		Albúmina	
Ca iónico		Vitamina D		PTHi			

Estudios de seguimiento (6 meses o 1 año)

Calcio		Calcio corr		Fosforo		Albúmina	
Ca iónico		Vitamina D		PTHi		CT	
LDL		HDL		Trig		F alcalina	
T o Z post cade		T o z post col		Ca urinario			

### TIROIDES

Incidental Sí  No

Resultados de laboratorio más relevantes durante evaluación

TSH basal		T4libre basal		Tiroglobulina basal	
TSH seguimiento		T4 libre seguim		Tiroglobulina seguim	
Otros					

Ultrasonido cuello (Fecha y resultados):

Nódulo único  Nódulos múltiples  Diámetros nódulo mayor \_\_\_\_\_  
 Ganglios Sí  No  Calcificaciones Sí  No  Bien definidos Sí  No   
 Quístico Sí  No  Sólidos Sí  No  Heterogéneo Sí  No   
 Crecimiento Sí  No  Compresivo Sí  No  Sospechoso Sí  No

¿El gammagrama/SPECT realizado por HPTP reporta datos en tiroides? (resultados):

Fase temprana/tiroidea: Captación temprana: Sí  No  Fase tardia/paratiroidea: \_\_\_\_\_

Tratamiento Cirugía  Observación

Fecha de cirugía: \_\_\_\_\_ Cirujano/Hospital: \_\_\_\_\_

Cirugía planeada: \_\_\_\_\_

Cirugía realizada: \_\_\_\_\_

ETO (hallazgos tiroides):

RHP definitivo (tiroides):

Benigno  Cáncer papilar tiroides  microcarcinoma  clásico  variantes

Maligno de otro tipo  ¿cuál? \_\_\_\_\_

Tamaño del tumor \_\_\_\_\_ Microcarcinoma  Macrocarcinoma

Invasión capsular sí  no . Invasión de tejidos peritiroideos sí  no .

TNM Tx  T0  T1  T1a  T1b  T2  T3  T4a  T4b

Nx  N0  N1  Num metastasis \_\_\_

M0  M1

Etapa por TNM \_\_\_\_\_

ATA Bajo  Intermedio  Alto

Tratamiento post quirúrgico de tiroides

Ninguno

Reintervención Sí  No  (¿para complementar tratamiento Ca tiroideo post cirugía de HPTP)

Completar tiroidectomía Sí  No

Disección de cuello Sí  No

Levotiroxina Sí  No  Dosis: \_\_\_\_\_

Dosis de yodo Sí  No  Dosis: \_\_\_\_\_

Comentarios/Recurrencias/ nuevos tratamientos: