



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y SU RELACIÓN CON EL CARCINOMA
PARATIROIDEO. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO
DEL 2000-2016.**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA
GENERAL

PRESENTA:

DRA. CATALINA GONZÁLEZ AGUIRRE

Dr. Antonio Castillo Magaña
Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Español de México

Ciudad de México, Julio del 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis papás Catalina y Vicente, porque sin ellos no sería lo que soy.

A mis maestros Antonio Castillo y Aurelio Carrera, por su paciencia, enseñanza y formación.

A mis amigos Paulina, Josemaria, Ana Karen, José Antonio, Alain, Pablo, Roberto y Héctor por compartir estos 4 años conmigo.

ÍNDICE

1. Antecedentes científicos (marco teórico).....	pg. 4-17
2. Planteamiento del problema	pg. 17
3. Justificación	pg. 18
4. Objetivos	pg. 18
a. General	
b. Específicos	
5. Hipótesis de trabajo	pg. 18
6. Metodología.....	pg. 18-24
a. Tipo de estudio	
b. Universo de trabajo	
c. Obtención de la muestra	
d. Selección y/o asignación de participantes	
e. Criterios de selección	
f. Variables	
g. Escalas de medición	
h. Técnicas y proceso de recolección de datos	
i. Instrumentos de medición	
j. Análisis estadístico	
k. Consideraciones éticas	
l. Recursos humanos y materiales	
m. Recursos financieros	
n. Cronograma	
7. Resultados y Discusión.....	pg. 25-39
8. Conclusiones.....	pg. 40-41
9. Bibliografía.....	pg. 42-45

Antecedentes científicos (marco teórico): El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por la sobreproducción de la hormona paratiroidea (PTH) y por la elevación del calcio sérico. El hiperparatiroidismo primario puede ser secundario a un adenoma único (80-85%), hiperplasia multiglandular (10-15%) y al carcinoma paratiroideo en menos del 1% de los casos.

El carcinoma paratiroideo es una causa rara de hiperparatiroidismo primario [1]. En la revisión sistemática más amplia que incluye 22,225 casos de hiperparatiroidismo primario reportados del 1995-2003, el carcinoma paratiroideo representó 0.74% de los casos [2]. En el estudio retrospectivo de dos cohortes europeas en relación al hiperparatiroidismo primario, la frecuencia del carcinoma paratiroideo varió del 0.3-2.1% [3].

Desde 1988 hasta el 2003, 224 pacientes con diagnóstico de carcinoma paratiroideo fueron identificados por sistema SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), registro de datos oncológicos [4]. Durante este periodo de tiempo la incidencia del carcinoma paratiroideo incremento del 3.58 al 5.73% por cada 10 millones de habitantes. El aumento se acompañó de un descenso significativo de la proporción de pacientes con tumores grandes (mayor o igual de 4cm) y un incremento en la proporción de pacientes con ganglios negativos, esto sugiere que el diagnóstico temprano aumento las cifras de incidencia. Del 2000 al 2012 la incidencia del carcinoma paratiroideo según las cifras del SEER fue de 0.36% [5].

La presentación del carcinoma paratiroideo en pacientes con el síndrome de neoplasia endócrina múltiple de tipo 1 (MEN1) es muy rara; solo un caso se ha reportado en una serie de casos de 348 pacientes (0.28%) de la clínica Mayo de 1997-2013 [6].

La mutación en el gen supresor de tumor HRPT2 (también llamado CDC73) representa un papel importante en la patogénesis molecular del carcinoma paratiroideo. El gen HRPT2 se localiza en el cromosoma 1 y codifica parafibromina, proteína cuya función continúa en estudio, pero aparentemente involucra la regulación de expresión de genes e inhibe la proliferación celular. Estudios han confirmado la presencia de mutaciones HRPT2 en el síndrome Hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula (HPT-JT), el síndrome de carcinoma paratiroideo esporádico, así como en el hiperparatiroidismo aislado familiar de forma rara [7,8].

- HPT-JT: las mutaciones germinales que inactivan el gen HRPT2 son las responsables por este síndrome autosómico dominante [9]. Estos pacientes están predispuestos a presentar fibromas osificantes en la región mandibular, así como lesiones renales quísticas y neoplásicas, tumores uterinos y neoplasias paratiroideas con un riesgo incrementado de carcinoma paratiroideo. Se ha reportado que el carcinoma paratiroideo se presenta en aproximadamente el 15% de estos pacientes [10]. Es importante mencionar que todas las glándulas paratiroideas se encuentran en riesgo de desarrollar tumores, pero éstos se pueden presentar de forma asincrónica a lo largo de los años.

- Carcinoma paratiroideo esporádico: con frecuencia son portadores de mutaciones del HRPT2 [8,11,12]. Uno de dos estudios originales reportó la presencia de estas mutaciones en 10 de 15 pacientes con cáncer [11], y el otro reportó la mutación en 4/4 casos [12]. La mayoría de las mutaciones fueron somáticas y clonales [11], lo que implica una ventaja de selección que refleja su importancia patológica.

Las mutaciones germinales no sospechadas también se descubrieron en una minoría de los pacientes que se presentaron de forma clínica, sugiriendo que algunos de estos pacientes fueran portadores de HPT-JT, o de alguna variante fenotípica [11]. El reconocer que los familiares de estos pacientes se encuentran en riesgo ha creado una nueva indicación del estudio genético.

En el estudio del carcinoma paratiroideo esporádico se combinó el resultado de 3 estudios principales, mostrando una prevalencia significativa del 77% (20 de 26 casos) para la presencia de mutaciones en HRPT2 [8,11,12]. Contrario a esto, en las series más grandes e importantes de adenoma paratiroideo esporádico reportadas hasta la fecha actual, no se ha detectado la presencia de mutaciones en el gen HRPT2 [13].

Los análisis acumulados previamente mencionados proveen evidencia de que las mutaciones genéticas de HRPT2 son altamente específicas, lo suficiente para definir los carcinomas paratiroideos y deberán ser investigadas como una herramienta diagnóstica potencial en el caso de neoplasias paratiroideas atípicas que carecen de las características de invasión y metástasis clásicas de los carcinomas [13,14]. La utilidad clínica de la detección por inmunohistoquímica de la parafibromina para diferencia el adenoma del carcinoma paratiroideo no está definida [15,16,17].

Otras mutaciones genéticas se han identificado gracias a los métodos de secuenciación genómica, estas incluyen las vías de P13K/AKT/MTOR en más del 20% de los casos y la ampliación de la ciclina D1 en casi el 30% [18]. Una mutación específica en el gen ADCK1 se identificó en menos del 10% de los casos, identificándolo como un probable oncogen.

Estos descubrimientos conllevan una implicación clínica inmediata, ya que algunos casos de cáncer metastásico o inoperable pueden portar mutaciones contra las cuales agentes terapéuticos pueden ya existir, aunque inicialmente hayan sido diseñadas para tratar otros tipos de tumores [18].

Genes adicionales parecen participar en la patogénesis del carcinoma paratiroideo, por ejemplo: p53 [19,20] y un gen supresor de tumor en el cromosoma 13 [19,21]. En otro reporte, las mutaciones somáticas en el gen MEN1 fueron encontradas en 3 de 23 casos de carcinoma paratiroideo esporádico [22].

PRESENTACIÓN CLÍNICA: las manifestaciones clínicas más importantes del carcinoma paratiroideo se sintetizan de la siguiente forma según los estudios más importantes [16, 23-26]:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Edad promedio	44-54 años (incidencia equivalente en hombres y mujeres)
Concentración sérica de calcio	14.6-15.9 mg/dL (3.7-4.0mmol/L)
Concentración sérica de PTH	5-10 veces por arriba del límite superior normal
Concentración sérica de Ca ^{>} 14mg/dL (3.5mmol/L)	65-75%
Crisis paratiroidea	12%
Tumor cervical	34-52%
Enfermedad ósea	34-73%
Enfermedad renal	32-70%
Pancreatitis	0-15%
Asintomático	2-7%

Se ha identificado predilección por una glándula única de localización inferior en varios estudios de casos [27,28]. El carcinoma paratiroideo multiglandular es extremadamente raro [29]. Hasta 1/3 de los pacientes tienen metástasis en ganglios linfáticos al momento de la presentación inicial y 1/3 de los mismos tienen metástasis a distancia, generalmente a hígado y hueso [28].

- Comparación de las manifestaciones clínicas de la enfermedad paratiroidea benigna: aunque la presentación clínica y bioquímica de la enfermedad paratiroidea benigna y el carcinoma paratiroideo son prácticamente las mismas, existen características que incrementan la posibilidad de cáncer paratiroideo [30]. Mientras que el hiperparatiroidismo benigno es más frecuente en las mujeres (3:1), la incidencia del carcinoma paratiroideo es equivalente en los dos géneros. En comparación con los pacientes que presentan adenoma paratiroideo, los pacientes con carcinoma son más propensos a presentar síntomas, tumores de mayor tamaño, enfermedad renal y ósea, hipercalcemia marcada y concentraciones séricas de hormona paratiroidea (PTH) muy por arriba del límite superior normal (5-10 veces más) [16, 23-26].

Un estudio retrospectivo de 311 casos de hiperparatiroidismo primario, de los cuáles 9 fueron carcinomas, demostró que valores de PTH menores de 4 veces el límite superior normal y un peso de la glándula <1.9g hicieron la posibilidad de presentar carcinoma casi igual a cero [31].

- Presentación atípica: aunque la mayoría de los pacientes con carcinoma paratiroideo presentan hipercalcemia algunos pacientes permanecen en normocalcemia, sin embargo, estos pacientes por lo general se presentan con un tumor cervical. Los carcinomas paratiroideos no funcionales son

extremadamente raros, únicamente se han reportado 32 casos [32,33]. En una revisión de 17 de estos casos se reportó que los pacientes fueron diagnosticados en una etapa más avanzada de la enfermedad y los tumores se comportaron de una forma más agresiva [34]. Las localizaciones más frecuentes de metástasis fueron: pulmón, ganglios linfáticos cervicales, hígado y hueso [35]. En contraste con los pacientes que presentan carcinomas paratiroides funcionales, los pacientes con tumores no funcionales mueren a consecuencia del efecto de masa y no por las complicaciones de la hipercalcemia [36].

DIAGNÓSTICO: el carcinoma paratiroideo debe ser sospechado en pacientes con hiperparatiroidismo primario que debutan con crisis paratiroidea (o hipercalcemia marcada y PTH muy elevada) o tumor cervical. El diagnóstico de carcinoma paratiroideo por lo general se realiza en el tiempo quirúrgico.

Aunque existen características patológicas clásicas como el patrón trabecular, las figuras mitóticas, bandas fibróticas gruesas, así como invasión capsular y vascular, que cuando se encuentran presentes son altamente sugestivas de carcinoma paratiroideo [37,38], los dos criterios en base a los cuales se realiza el diagnóstico con mayor certeza son: invasión local a las estructuras adyacentes y la presencia de metástasis ya sea ganglionares o a distancia.

La invasión que sobrepasa la cápsula y que incluye la invasión vascular extracapsular es lo que correlaciona con mayor frecuencia el diagnóstico de carcinoma [16]. El uso de un panel de inmunohistoquímica que incluya parafibrina, galactina-3, PGP 9.5 y Ki67 ha sido sugerido como complemento diagnóstico en el carcinoma paratiroideo, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% [17].

Aunque los estudios de localización preoperatoria ayudan a planear la técnica quirúrgica en pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo confirmado bioquímicamente, no son capaces de distinguir entre el adenoma y carcinoma paratiroideo.

En algunos casos puede no ser posible diferenciar el adenoma paratiroideo del carcinoma durante la cirugía inicial. Existen características patológicas que son sugestivas, pero insuficientes para el diagnóstico, se denominan a estos tumores como adenomas paratiroides atípicos [39]. La recurrencia local o la aparición de metástasis a distancia durante el seguimiento son las que determinan el diagnóstico correcto.

ESTADIFICACIÓN: el carcinoma paratiroideo se incluyó en la última edición (8ª edición, 2017) del manual TNM (tumor, node, metastases), que surge de la combinación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y el UICC (Union for International Cancer Control) [40]. Sin embargo, se enfatizó que los datos disponibles acerca de las características del tumor y el pronóstico son tan limitados que proponer en este momento un sistema de estadificación sería prematuro. Por

el contrario, se propusieron y definieron variables específicas que serán evaluadas y registradas de forma prospectiva para facilitar el desarrollo de un sistema de estadificación formal en un futuro.

Parathyroid carcinoma proposed TNM definitions AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Atypical parathyroid neoplasm (neoplasm of uncertain malignant potential)*
T1	Localized to the parathyroid gland with extension limited to soft tissue
T2	Direct invasion into the thyroid gland
T3	Direct invasion into recurrent laryngeal nerve, esophagus, trachea, skeletal muscle, adjacent lymph nodes, or thymus
T4	Direct invasion into major blood vessel or spine
* Defined as tumors that are histologically or clinically worrisome but do not fulfill the more robust criteria (ie, invasion, metastasis) for carcinoma. They generally include tumors that have two or more concerning features, such as fibrous bands, mitotic figures, necrosis, trabecular growth, or adherence to surrounding tissues intraoperatively. Atypical parathyroid neoplasms usually have a smaller dimension, weight, and volume than carcinomas and are less likely to have coagulative tumor necrosis.	
Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N1a	Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes) or superior mediastinal lymph nodes (level VII)
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal nodes
Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Prognostic stage groups	
There are not enough data to propose anatomic stage and prognostic groups for parathyroid carcinoma.	

Because the available data on tumor characteristics and prognosis are so limited, the AJCC acknowledge that proposing a staging system at this time would be premature. Instead, the AJCC propose and define specific variables to be ascertained and recorded prospectively to facilitate development of a formal staging system in the future.

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Used with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer Science+Business Media, LLC.

UpToDate®

TRATAMIENTO: el tratamiento primario para el carcinoma paratiroideo es la cirugía. Cuando el tumor es irreseccable, el tratamiento se concentra en el control de la hipercalcemia con terapia médica, la cual incluye los bifosfonatos, agentes calcio-

miméticos o denosumab. El tratamiento con la radioterapia y quimioterapia no han tenido resultados exitosos.

- **Enfermedad resecable:** la cirugía es el pilar del tratamiento, tanto para la cirugía inicial del carcinoma paratiroideo como para el tratamiento de la recurrencia local o enfermedad ganglionar metastásica.

Márgenes de la resección:

- Carcinoma paratiroideo sospechado pre-quirúrgico: cuando el diagnóstico de carcinoma paratiroideo se sospecha o se conoce de forma preoperatoria la cirugía inicial debe incluir paratiroidectomía o resección en bloque de la masa paratiroidea y cualquier tejido adyacente que macroscópicamente se observe infiltrado [27]. En el registro SEER, a 78.6% de los pacientes se les realizó paratiroidectomía simple y a 12.5% se les realizó una resección en bloque [4].

La resección en bloque incluye el lóbulo tiroideo ipsilateral, el tejido linfático paratraqueal, el timo, algunos músculos del cuello y en algunos casos el nervio laríngeo recurrente [23-26]. Algunos [41,42], pero no todos los estudios [26], recomiendan la disección ganglionar de cuello ipsilateral. Es importante evitar la ruptura de la cápsula y la manipulación excesiva del tejido tumoral ya que puede quedar algún remanente en el campo quirúrgico.

- Carcinoma paratiroideo diagnosticado de forma postoperatoria: en algunos casos es imposible diferenciar el adenoma del carcinoma paratiroideo durante el procedimiento quirúrgico, si el diagnóstico se hace posterior a la cirugía, se recomienda realizar tiroidectomía ipsilateral complementaria [41-43]. Si el tumor paratiroideo se encuentra bien delimitado (sin invasión a estructuras adyacentes) pero en el estudio histopatológico se encuentran datos de extensión la cirugía complementaria está indicada ya que no existen criterios patológicos que puedan predecir el curso de la enfermedad.
- Enfermedad metastásica: debido a que las terapias no quirúrgicas han tenido resultados desfavorables en el tratamiento de las metástasis, se han reportado metastasectomías y detumorizaciones, con la finalidad de reseca el mayor tejido tumoral posible y así evitar los efectos de la hipercalcemia [44,45].
- Enfermedad recurrente: los pacientes con carcinoma paratiroideo recurrente también se pueden tratar de forma quirúrgica, La mayoría de las recurrencias ocurre en el cuello [46]. La resección de estas lesiones (así como de las lesiones en pulmón e hígado) con frecuencia

puede paliar de forma significativa la hipercalcemia. Sin embargo, todas las re-operaciones conllevan una mayor morbilidad, algunas series describen una incidencia de complicaciones en hasta el 32% de los pacientes [47], por lo que se recomienda realizar estudios de imagen de forma preoperatoria para disminuir la morbilidad.

- Manejo médico preoperatorio: previo a la cirugía, todos los pacientes deben recibir tratamiento médico dirigido a disminuir los niveles de calcio sérico y corregir las alteraciones metabólicas [48]. La hipercalcemia aguda secundaria al carcinoma paratiroideo se trata como cualquier otra hipercalcemia.

- Manejo postoperatorio:
 - Monitorización del calcio sérico: el manejo postoperatorio de los pacientes con carcinoma paratiroideo debe incluir una monitorización estrecha de la concentración postoperatorios de calcio sérico. Los pacientes que en el periodo preoperatorio presentan niveles muy elevados de calcio pueden desarrollar el “síndrome de hueso hambriento” una vez que se ha realizado la resección del tumor y por lo tanto necesitan dosis elevadas de calcio intravenoso y calcitriol vía oral, a medida que el hueso se adapta, los requerimientos de calcio disminuyen.

 - El papel de la radioterapia adyuvante: debido a la ausencia de información definitiva, no se recomienda de forma rutinaria la administración de radioterapia adyuvante, particularmente porque puede ser difícil diferenciar un adenoma paratiroideo atípico de un carcinoma paratiroideo en el procedimiento quirúrgico inicial. Aparte, la radioterapia aumenta el nivel de dificultad en las cirugías de cuello subsecuentes por el daño a los tejidos.

La experiencia que se ha descrito está limitada a estudios pequeños y observacionales [1,28,49-52], por ejemplo: en una serie de 26 pacientes con enfermedad localmente avanzada que se siguieron en un promedio de 7.9 años (rango de 2-21), solo uno de los 6 pacientes que recibieron radioterapia presentó recurrencia local, comparado con 10 de 20 pacientes de un grupo que no recibió tratamiento adyuvante con radioterapia [28].

En otra serie de 57 pacientes de la clínica Mayo quienes únicamente fueron sometidos a resección quirúrgica, la progresión locorregional de la enfermedad ocurrió en 25 pacientes (44%) durante un seguimiento promedio de 27 meses. En un análisis univariado, el margen quirúrgico fue un predictor de la progresión locorregional. Cuatro pacientes que fueron tratados con cirugía y radioterapia adyuvante en dosis altas de 66-70Gy no presentaron recurrencia durante un seguimiento de 60 meses [52]. Los márgenes quirúrgicos

fueron negativos en 3 de estos pacientes y a los 2mm de la lesión en un paciente. Por lo tanto, es posible que estos pacientes no se encontraran en riesgo de recurrencia locorregional.

- **Enfermedad irreseccable:** cuando el carcinoma paratiroideo se ha diseminado ampliamente y no es susceptible a resección quirúrgica el pronóstico se vuelve desfavorable. En este escenario el aumento de la morbilidad y mortalidad es consecuencia de la hipercalcemia severa. El control de la hipercalcemia puede aumentar la sobrevida [49]. Además, se ha reportado la radioterapia paliativa en el caso de enfermedad ósea metastásica [52].

- Control de la hipercalcemia: la hipercalcemia es la causa principal de morbilidad y mortalidad del carcinoma paratiroideo [23-25]. En los pacientes con tumores irreseccables el tratamiento paliativo está indicado, el tratamiento inicial es similar al tratamiento de los pacientes que presentan hipercalcemia por otras causas, consiste en hidratación con solución salina para restaurar el volumen y bifosfonatos vía intravenosa.

A medida que la enfermedad progresa, la hipercalcemia se vuelve refractaria a los bifosfonatos. La adición o sustitución con cinacalcet, el cual tiene un mecanismo de acción diferente ha sido reportado con éxito en algunos pacientes, sin embargo, la presencia de náusea y vómito puede limitar el incremento de la dosis.

Denosumab es una opción para pacientes que presentan hipercalcemia refractaria tanto a bifosfonatos como cinacalcet.

- Bifosfonatos: el tratamiento inicial de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma paratiroideo es la hidratación intravenosa con solución salina y bifosfonatos intravenosos. Dentro de los bifosfonatos disponibles en forma intravenosa el ácido zoledrónico y pamidronato son los que se prefieren.

El pamidronato ha sido reportado con éxito en la mejoría de la hipercalcemia en casos individuales de carcinoma paratiroideo [53,54]. Por este motivo se podría predecir que el ácido zoledrónico, que es más potente que el pamidronato en el tratamiento de la hipercalcemia maligna [55], también sería efectivo en el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a carcinoma paratiroideo, aunque este efecto aún no ha sido documentado. La vía de administración y la posología de los bifosfonatos utilizados para el carcinoma paratiroideo es la misma que para otras patologías causantes de hipercalcemia.

- Calcimiméticos: para pacientes con hipercalcemia que es refractaria a la administración de bifosfonatos, la adición o sustitución de un

fármaco calcio mimético puede beneficiar. Los fármacos calcimiméticos reducen la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) aumentando la sensibilidad del receptor de calcio [56,57].

Cinacalcet, un fármaco calcimimético de acción prolongada, está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la hipercalcemia en el carcinoma paratiroideo, hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica e hipercalcemia severa en pacientes con hiperparatiroidismo primario en los que no es posible realizar un tratamiento quirúrgico.

En un estudio que incluyó 29 pacientes con carcinoma paratiroideo inoperable el fármaco cinacalcet (las dosis se calcularon con el objetivo de: calcio sérico menor o igual a 10mg/dL o hasta 90mg 4 veces al día) redujo con éxito la concentración sérica de calcio en por lo menos 1mg/dL en 62% de los pacientes [57]. Los valores séricos de PTH también disminuyeron, pero no de forma significativa. Los efectos adversos como náusea, vómito, cefalea y deshidratación se presentaron de forma frecuente, se suspendió el tratamiento en 5 pacientes.

La dosis inicial de cinacalcet es de 30mg dos veces al día. La dosis puede ser aumentada de forma secuencial cada 2-4 semanas (60mg dos veces al día, 90mg dos veces al día, 90mg 3 o 4 veces al día), dependiendo de la concentración sérica de calcio y de la tolerancia del paciente al fármaco. La náusea y el vómito son las causas más frecuentes que limitan el incremento de la dosis. El calcio y fósforo sérico deben ser monitorizados durante la primera semana desde el inicio o reajuste de la dosis. Si se logra alcanzar una dosis de mantenimiento, el calcio y fósforo pueden ser monitorizados cada 1-2 meses.

- Denosumab: es una opción para pacientes con carcinoma paratiroideo que presentan hipercalcemia refractaria a bifosfonatos y cinacalcet. Es un potente inhibidor de la reabsorción ósea. En reportes de casos, el denosumab, generalmente utilizado como monoterapia controló de forma efectiva la hipercalcemia refractaria en pacientes con carcinoma paratiroideo previamente tratados con cirugía, bifosfonatos, agonistas de los receptores de calcio y dacarbazina [58-61]. En un paciente, una dosis alta (120mg) de denosumab al mes fue requerida para disminuir niveles séricos de calcio severamente elevados [62]. La estabilización del calcio sérico puede durar de semanas hasta 2 años [61].
- Terapia molecular dirigida: algunos carcinomas paratiroideos metastásicos o inoperables son portadores de mutaciones específicas (p.e: PIK3CA o mutaciones MTOR), contra las cuales nuevos agentes terapéuticos específicos pueden ya existir.

Para un tumor de estas características, futuros reportes de casos con las nuevas terapias serán invaluable, la aplicación prospectiva de estos fármacos debe ser evaluada de forma rigurosa. La inclusión de los pacientes con diagnóstico de carcinoma paratiroideo a los ensayos clínicos con terapia blanco, en los cuales se incluyen a los pacientes en base a la presencia de una mutación en particular, independientemente del origen histológico del tumor deben ser considerados seriamente si clínicamente es apropiado.

- Quimioterapia: en general, los intentos para reducir la carga tumoral con quimioterapia han sido decepcionantes. Debido a la rareza del carcinoma paratiroideo, la quimioterapia ha sido difícil de evaluar de forma sistemática y no existen ensayos prospectivos randomizados. Varios agentes, ya sea en combinación o como monoterapia han tenido resultados raros. Un paciente con enfermedad pulmonar metastásica respondió al tratamiento con dacarbazina, 5-fluoracilo y ciclofosfamida con una normalización del calcio sérico en 13 meses [49], mientras otro paciente con enfermedad recurrente respondió a dacarbazina sola con una normalización del calcio sérico en 2 meses [63].
- Bioterapia: los agentes biológicos que se basan en productos genéticos como la parafibromina, un inhibidor de la proliferación celular en la neoplasia paratiroidea, inhibidores de la telomerasa como azidotimidina y la terapia inmunológica constituyen terapias emergentes con resultados in vitro prometedores para uso clínico en el futuro [27].

EVOLUCIÓN Y RESULTADOS: la hipercalcemia es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con carcinoma paratiroideo [23-25]. Los carcinomas paratiroideos son de lento crecimiento en la mayoría de los pacientes, pero ocasionalmente pueden ser agresivos [64]. Parece ser que la enfermedad típicamente sigue uno de tres posibles escenarios: 1/3 de los pacientes se cura con la cirugía inicial o la cirugía subsecuente, 1/3 de los pacientes recurre después de un periodo libre de enfermedad prolongado, pero son potencialmente curables con la re-operación y 1/3 de los pacientes experimenta un curso corto pero agresivo [43].

Todos los pacientes deben llevar seguimiento por la posibilidad de recurrencia, se solicitan niveles séricos de calcio y de hormona paratiroidea cada 6 meses y posteriormente cada año. Si existe evidencia bioquímica de recurrencia otros estudios deben de ser solicitados para identificar la localización de la recurrencia: ultrasonido de cuello, tomografía computada, resonancia magnética y PET-FDG. No existe ningún beneficio en realizar estudios de imagen a los pacientes con niveles séricos de PTH normales.

Como se ha mencionado, el índice de recurrencia es alto, incluso después de realizar un procedimiento quirúrgico exitoso. En un estudio, de los 22 pacientes que presentaron concentraciones séricas de calcio normales después de la cirugía, el índice de recurrencia a 1,5 y 10 años fue de 27, 82 y 91% respectivamente [25]. En este y otros estudios, la combinación de sobrevida a los 5 y 10 años varió de 50 a 70 y 13 a 35% respectivamente [23-25], con una sobrevida global de 6 a 7 años [23,24].

Sin embargo, la sobrevida continúa mejorando. La base de datos oncológicos “The National Cancer Database Survey” (de 1985-1995) reportó 5 y 10 años con índices de sobrevida de 55.5% y 49% respectivamente en su serie de 286 pacientes [65]. Un reporte actualizado de 1985 a 2006 con un total de 733 pacientes evaluados reveló índices de sobrevida global a los 5 y 10 años de 82.3% y 66% respectivamente [66], resultados que son consistentes con el registro de SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) de 1988-2003 y de 2000-2012 con una sobrevida global a 10 años de 64.8% y 65.4% respectivamente [4,5]. La edad (pacientes jóvenes), el género femenino, diagnóstico reciente (menor de 1 año), tamaño tumoral pequeño y la ausencia de metástasis a distancia son factores asociados un mayor índice de sobrevida [65-67].

PRUEBAS GENÉTICAS: un grupo de pacientes con carcinoma paratiroideo esporádico son portadores de mutaciones genéticas en el gen HRPT2 y estas mutaciones conllevan implicaciones importantes para el manejo de los pacientes y/o para la detección oportuna o prevención del carcinoma paratiroideo en los familiares [11]. Los siguientes son principios generales y guías de manejo y no están hechas con el propósito de sustituir la necesidad de una evaluación genética y endócrina en individuos específicos.

- **Indicaciones:** la prueba genética para la mutación HRPT2 es clínicamente apropiada en la mayoría de los pacientes con carcinoma paratiroideo esporádico, particularmente si hay miembros familiares que se puedan beneficiar del diagnóstico genético. El test genético para HRPT2 también está indicado en los carcinomas paratiroides que se presentan asociados a hiperparatiroidismo familiar [7], o cuando existen características sugestivas del síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular.

No se sabe si el test para la mutación HRPT2 está indicado en los pacientes con adenomas paratiroides “atípicos” esporádicos, los cuales presentan características clínicas o patológicas sugestivas, pero insuficientes para el diagnóstico de carcinoma [13,14]. No existe un rol para el test genético de HRPT2 en los pacientes con adenomas paratiroides típicos.

El diagnóstico genético de la mutación inhibidora en el gen HRPT2 en un paciente con carcinoma paratiroideo esporádico indica que el paciente puede llegar a tener el síndrome HPT-JT, expresando una manifestación inicial o una variante fenotípica como el hiperparatiroidismo familiar aislado o una forma de HPT-JT con penetrancia alterada.

- Si el test del gen HRPT2 es positivo:
 - Paciente en protocolo de estudio: para el paciente con aparente carcinoma paratiroideo esporádico, el tratamiento de la malignidad típicamente no sería alterado por la presencia de la mutación en HRPT2. Sin embargo, este diagnóstico implica que las glándulas paratiroides remanentes presentan un riesgo elevado de desarrollar nuevos tumores, con potencial de malignidad.
 - Es por esto qué en diversas situaciones como el hiperparatiroidismo recurrente posterior a una cirugía exitosa o progresión de la hipercalcemia en un paciente previamente estable, la mutación podría advertir que el tumor inicial no es totalmente responsable y se debe redirigir la atención a las glándulas paratiroides previamente normales en el cuello o mediastino.
 - Familiares: cuando existe un test positivo para la mutación en el paciente, los familiares en riesgo deben ser estudiados, el mayor beneficio es asegurar al familiar que no ha heredado la mutación, disminuyendo la ansiedad que puede causar y el costo que conlleva la enfermedad.

Para los familiares que heredaron la mutación, debido al alto riesgo de malignidad paratiroidea se debe iniciar con pruebas bioquímicas en busca de hiperparatiroidismo, seguido de cirugía en aquellos pacientes en los que los estudios preliminares sugieren hiperparatiroidismo primario.

Para los individuos que son portadores de la mutación pero que no presentan datos bioquímicos de hiperparatiroidismo se recomienda vigilancia, la manera óptima de llevar la vigilancia aún no está definida y será determinada por la experiencia clínica y los datos emergentes de la enfermedad.

Por ahora, se cree que un abordaje razonable será la medición de los niveles séricos de calcio y hormona paratiroidea cada 6 meses, manteniendo un alto nivel de sospecha durante la interpretación de resultados y mínima tolerancia para proceder a la cirugía. La sensibilidad de los estudios de tamizaje puede incrementar si se utilizan niveles de calcio ionizado, mientras que la especificidad puede aumentar si se mantiene niveles adecuados de vitamina D.

- Abordaje quirúrgico para los pacientes portadores de la mutación en HRPT2: debido a la rareza de las enfermedades relacionadas con HRPT2, la falta de estudios controlados y los diferentes resultados en reportes de experiencia quirúrgica (todos con escasos números de casos) no existe un consenso

acerca del tratamiento quirúrgico óptimo en portadores de la mutación HRPT2.

La cirugía inicial en individuos portadores de la mutación debe tener en cuenta el potencial de malignidad, así como la suposición de que la mayoría de los tumores son benignos en el síndrome HPT-JT clásico, el riesgo incrementado de la enfermedad multiglandular, presentación asincrónica del tumor y la observación de que algunos tumores pueden no ser funcionales [34,36,68].

Se recomienda de forma general una exploración cervical bilateral identificando todas las glándulas paratiroides, esto es siempre que un cirujano experimentado sea quien realice la exploración. Las glándulas que se encuentren macroscópicamente anormales o sospechosas deben ser resecaadas. La resección debe ser selectiva, es decir es razonable y no resecaar glándulas que parecen normales, sin embargo, deben ser marcadas en caso de que futuras cirugías sean necesarias.

Una alternativa es realizar un procedimiento quirúrgico más limitado, una exploración dirigida, como la realizada para los adenomas paratiroides. Este abordaje conlleva un menor riesgo de complicaciones operatorias y puede ser exitosa, ya que la mayoría de los portadores de la mutación HRPT2 han desarrollado tumor en una sola glándula al momento de la cirugía inicial, la desventaja es que, si existen tumores en las otras glándulas, estos pueden pasar inadvertidos [68,69].

La paratiroidectomía total ha sido descrita por algunos estudios en los pacientes portadores de la mutación, justificado en que todo el tejido paratiroideo posee un riesgo potencial de malignizar. Actualmente, no se recomienda este abordaje debido a la morbilidad asociada con el hipoparatiroidismo de por vida y con la expectativa de que la vigilancia previamente mencionada identifique los tumores en etapas tempranas.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES: el carcinoma paratiroideo es una causa rara de hiperparatiroidismo primario, que usualmente es causado por un adenoma paratiroideo y ocasionalmente por hiperplasia paratiroidea primaria. En comparación con los pacientes que presentan adenomas, los pacientes con carcinoma paratiroideo presentan síntomas con mayor frecuencia, tumor cervical, enfermedad renal y ósea, hipercalcemia marcada y concentraciones séricas de calcio y hormona paratiroidea muy elevadas.

El diagnóstico de carcinoma paratiroideo generalmente se hace al momento de la cirugía inicial, realizada para la corrección de un hiperparatiroidismo severo. Las características patológicas clásicas son un patrón trabecular, figuras mitóticas, bandas gruesas y fibrosas, e invasión capsular y vascular, que cuando se encuentran presentes son altamente sugestivas de carcinoma. El diagnóstico definitivo depende de la presencia de invasión a los tejidos adyacentes o la

presencia de metástasis a distancia. En algunos casos, puede ser imposible diagnosticar el carcinoma al momento de la cirugía inicial por hiperparatiroidismo. La recurrencia local o la presencia posterior de metástasis a distancia durante el seguimiento determinará el diagnóstico correcto.

La cirugía es el pilar del tratamiento de forma inicial, así como para la recurrencia, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia ha sido decepcionante. Cuando el carcinoma paratiroideo presenta diseminación extensa y no es susceptible a resección quirúrgica, el pronóstico es pobre, en estos casos la morbilidad y mortalidad son consecuencia de la hipercalcemia severa. El control de la hipercalcemia puede prolongar la supervivencia.

El tratamiento inicial de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma paratiroideo es similar al manejo de la hipercalcemia secundaria a otras causas, incluye la hidratación con infusión de solución salina para restaurar el volumen intravascular y bifosfonatos intravenosos. A medida que la enfermedad progresa, la hipercalcemia se vuelve refractaria a la terapia inicial, la adición o sustitución por cinacalcet ha sido reportada de forma exitosa para el control de los síntomas. El denosumab es una opción para los pacientes que presentan hipercalcemia refractaria a cinacalcet y bifosfonatos.

Algunos pacientes con enfermedad diseminada son portadores de mutaciones somáticas, por lo que podrían ser considerados para ensayos clínicos en la búsqueda de agentes terapéuticos dirigidos/ terapias blanco.

Algunos pacientes con carcinoma paratiroideo esporádico presentan mutaciones germinales en el gen HRPT2 y su evaluación genética representa un papel importante en el manejo de dichos pacientes y sus familiares.

Planteamiento del problema: el carcinoma paratiroideo es una causa rara de hiperparatiroidismo primario [1], en la serie más amplia que incluye 22,225 casos de hiperparatiroidismo primario el carcinoma paratiroideo representó en 0.74% [2], por otro lado, el SEER ha identificado a 224 pacientes con diagnóstico de carcinoma paratiroideo, con una incidencia que va incrementando del 3.58 al 5.73% [5].

En comparación a los pacientes con adenomas paratiroideos, los pacientes con carcinoma presentan síntomas con mayor frecuencia, tumor cervical, enfermedad ósea y renal, hipercalcemia marcada y concentraciones séricas de PTH muy elevadas [16, 23-26].

El diagnóstico de carcinoma paratiroideo se hace al momento de la cirugía, realizada para la corregir un hiperparatiroidismo severo, aunque no en todos los casos es posible [37-38]. La cirugía es el pilar del tratamiento tanto para el tratamiento inicial como para las recurrencias locales o metástasis a distancia. Cuando el carcinoma paratiroideo se encuentra en estadios avanzados y fuera de tratamiento quirúrgico el pronóstico es pobre, en estos casos el aumento en la morbilidad y mortalidad son consecuencia de la hipercalcemia severa [26-27].

Justificación: El carcinoma paratiroideo generalmente es confundido durante la evaluación preoperatoria con el hiperparatiroidismo primario, ya que las manifestaciones clínicas son similares a las neoplasias paratiroides benignas, además el estudio histopatológico transoperatorio no suele proporcionar información adicional. Existen datos clínicos y de laboratorio sugerentes de carcinoma, pero ninguno de estos hallazgos es específico, por lo que actualmente no existe referencia de algún algoritmo o estándar bien estructurado para el diagnóstico.

La baja frecuencia y la dificultad que existe para establecer el diagnóstico histopatológico han hecho imposible un estudio adecuado para el conocimiento de la evolución natural y la evaluación de las opciones de tratamiento disponibles. El tratamiento representa un reto para el cirujano, quien debe siempre considerarlo al tratar a un paciente con hiperparatiroidismo ya que una resección adecuada en la operación inicial ofrece la mejor oportunidad de curación.

Objetivos:

- General: identificar a la población con diagnóstico de hiperparatiroidismo en el Hospital Español de México, que fue tratada de forma quirúrgica y reportar la estadística descriptiva.
- Específicos:
 - o Describir la relación entre el hiperparatiroidismo primario por adenoma y carcinoma paratiroideo.
 - o Demostrar que la cirugía de glándula paratiroides en enfermedad benigna y maligna es eficaz como tratamiento definitivo.

Hipótesis de trabajo: Se espera encontrar un mayor número de casos de pacientes con carcinoma paratiroideo en comparación con los reportados en la literatura mundial, esto es debido a la población de estudio (pacientes del Hospital Español de México), que se caracteriza por tener un gran número de pacientes de edad avanzada. Se espera que los resultados de la PTH postoperatoria, disminuyan por lo menos un 50% respecto al valor inicial, para así considerar la cirugía, independientemente de la técnica quirúrgica (abierta, mínima invasión o MIVAS) efectiva como tratamiento para la patología benigna y maligna.

Tipo de estudio:

- Investigación epidemiológica: parte de la investigación socio-médica; analiza el proceso de salud-enfermedad en comunidades, poblaciones o regiones. Orientado a identificar fenómenos de grupo respecto a la incidencia, prevalencia, factores de riesgo, asociaciones causales; control, erradicación de enfermedades, impacto de intervenciones y vigilancia epidemiológica entre otros.

- De acuerdo con la intervención del investigador:
 - Observacional o no experimental: se limita a observar y analizar el fenómeno de interés en cuanto a la forma, cantidad y oportunidad en que los individuos sujetos a estudio se relacionan o exponen a ciertos factores. No interviene en la decisión de los sujetos respecto de su exposición a factores determinados.
- De acuerdo con la relación entre las variables estudiadas:
 - Descriptivo: se estudia una sola población, es conocido el problema y solo se quiere medir.
- De acuerdo con el número de mediciones del fenómeno estudiado:
 - Longitudinal: se mide la misma variable o variables de estudio en dos o más ocasiones. Implica un seguimiento del fenómeno para estudiar la evolución en el tiempo y se da por hecho la comparación de los valores entre cada medición.
- De acuerdo con el momento en que se capta la información del estudio:
 - Retrospectivo: la información se generó antes de comenzar el estudio y con fines ajenos al mismo.

Universo de trabajo: el universo es la población con la que se trabaja (comunidad, grupo de edad, archivo clínico, etc.), de la cual se puede seleccionar la muestra y está conformado por elementos denominados unidades de muestreo. Describirán las características de la población y para la cual serán válidos los resultados.

Hay que precisar los límites de tiempo, lugar y persona de donde se tomarán las unidades de observación: se revisarán los expedientes desde el 2000-2016 (tiempo) de los pacientes con patología paratiroidea que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (persona) en el Hospital Español de México (lugar). El tipo de universo es finito, ya que está constituido por un número limitado de unidades.

Obtención de la muestra: la muestra puede tener las mismas características que el universo y, en esta circunstancia ser representativa del universo o de la población. En este protocolo de investigación y en la mayoría de los estudios clínicos una adecuada definición del universo de estudio (que está claramente delimitado), permite realizar un censo de la población, (lo que significa que quede incluida la totalidad de los sujetos que componen el universo). Es el caso en éste protocolo y por lo tanto no hubo obtención de muestra.

Selección y/o asignación de participantes o unidades de observación: no aplica para éste protocolo de investigación.

Criterios de selección (inclusión, exclusión y eliminación): la definición de unidades de observación. Especificación del elemento típico del que se obtendrá la información sobre cada una de las variables que se están estudiando y sus características relevantes, es decir; los sujetos que participarán en el estudio.

- Criterios de inclusión: definición de las características biológicas, psicológicas y sociales que deben tener los sujetos, para ser incluidos en el estudio y que permitan elaborar una definición correcta y precisa de la entidad nosológica, fenómeno o proceso, motivo de la investigación.
 - Pacientes del Hospital Español de México
 - Pacientes tratados del año 2000-2016
 - Pacientes con patología paratiroidea que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico
 - Pacientes que cuenten con expediente clínico completo:
 - Hoja de procedimiento quirúrgico
 - Valores de calcio sérico preoperatorio
 - Valores de calcio sérico postoperatorio
 - Valores de PTH preoperatoria
 - Valores de PTH postoperatoria
 - Valores de fosforo sérico
 - Valores de albúmina sérica
 - Valores de creatinina sérica
 - Reporte de patología
 - Peso en miligramos del tumor paratiroideo
 - Historia clínica con síntomas principales y datos completos del paciente

- Criterios de exclusión: definición de las características cuya existencia obligue a no incluir un sujeto como elemento de estudio antes de que se inicie, ya que podrían modificar, alterar o sesgar los resultados de la investigación, son características que los hacen inelegibles.
 - Se excluyó a los pacientes con patología de las glándulas paratiroides secundaria a enfermedad renal crónica. De un total de 157 pacientes se excluyó a 7 pacientes que fueron sometidos a paratiroidectomía de 3 y ½ glándulas por tumores pardos.

- Criterios de eliminación: características que presenten los sujetos durante el desarrollo del estudio y que obligue a prescindir de ellos, su mayor utilidad está en los estudios longitudinales, por ejemplo: surgimiento de alguna complicación, deserción voluntaria, expedientes incompletos.
 - Se eliminó a los pacientes que no contaban con expediente clínico completo. Se encontraron 157 pacientes con patología paratiroidea, de los cuales 130 se encontraban completos, se eliminaron 20 pacientes.

Variables (independiente, dependiente y de control):

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
GÉNERO	Condición orgánica que diferencia a los humanos en masculino y femenino.	1.Masculino 2.Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica
EDAD	Años cumplidos que tiene el paciente desde su nacimiento.	Edad en años	Cuantitativa Discreta
REPORTE DE PATOLOGÍA	Documento que contiene el diagnóstico que se determinó mediante el análisis de células y tejidos en el microscopio, contiene información sobre el tamaño, forma, apariencia de la muestra, y estado de la enfermedad o normalidad.	1.Hiperplasia 2.Adenoma 3.Carcinoma	Cualitativa Nominal
CIRUGÍA	Práctica médica que consiste en la manipulación mecánica de estructuras anatómicas mediante instrumental quirúrgico con la finalidad de realizar un tratamiento o diagnóstico.	1.Abierta 2.Mínima invasión 3.MIVAS	Cualitativa Nominal
PESO TUMORAL	Unidad principal internacional que se utiliza para medir la masa de cualquier objeto.	Miligramos	Cuantitativa Continua
CALCIO SÉRICO PREOPERATORIO	Análisis que mide el nivel de calcio en la sangre, los valores normales van de 8.5-10.2mg/dL, se mide previo a la cirugía.	mg/dL	Cuantitativa Continua
CALCIO SÉRICO POSTOPERATORIO	Análisis que mide el nivel de calcio en la sangre, los valores normales van de 8.5-10.2mg/dL, se mide posterior a la cirugía.	mg/dL	Cuantitativa Continua
PTH SÉRICA PREOPERATORIA	Examen que mide la cantidad de hormona paratiroidea en la sangre (hormona proteica secretada por la glándula paratiroides), son resultados normales de 10-55pg/mL, se mide previo a la cirugía.	pg/mL	Cuantitativa Continua
PTH SÉRICA POSTOPERATORIA	Examen que mide la cantidad de hormona paratiroidea en la sangre (hormona proteica secretada por la glándula paratiroides), son resultados normales de 10-55pg/mL, se mide posterior a la cirugía.	pg/mL	Cuantitativa Continua
FÓSFORO	Examen que mide la cantidad de fosfato en sangre, los valores normales van de 2.4-4.1mg/dL.	mg/dL	Cuantitativa Continua
ALBÚMINA	Proteína producida por el hígado. El examen mide la cantidad de	g/dL	Cuantitativa Continua

	esta proteína en la sangre, el rango normal es de 3.4-5.4g/dL.		
CREATININA	Producto de degradación de la creatina, una parte importante del músculo, examen que mide el nivel en sangre, es una prueba de función renal. El resultado normal es de 0.7-1.3mg/dL para los hombres y de 0.6-1.1mg/dL para las mujeres.	mg/dL	Cuantitativa Continua
SÍNTOMA PRINCIPAL	Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad y sirve para determinar su naturaleza.	1.Cefalea 2.Deterioro cognitivo 3.Dolor abdominal 4.Neurológico (EVC) 5.Hallazgo incidental 6.Hipertensión 7.Litiasis renoureteral 8.Musculoesquelético 9.Pancreatitis 10.Tumor palpable	Cualitativa Nominal

*MIVAS: mínima invasión, videoasistida.

Escalas de medición y unidades de medida: mencionadas en el cuadro de variables.

Técnicas y procedimientos de recolección de datos: la técnica de recolección de datos socio-demográficos se llevó a cabo revisando los expedientes en el archivo clínico del Hospital Español de México. No se necesitaron recursos materiales (material y/o equipo especial), no se utilizó material biológico, no se utilizaron técnicas de laboratorio, no se hizo uso de animales y no es un estudio en humanos.

Instrumentos de medición: el único instrumento de medición que se utilizó fue el equipo del laboratorio del Hospital Español de México que proceso todas las muestras séricas de la población.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables de la población mediante el programa estadístico Excel, se utilizó una prueba T pareada para variables dependientes en el análisis inferencial de niveles de PTH preoperatorios y postoperatorios mediante el programa estadístico SPSS en su versión 23.

Consideraciones éticas del estudio: éste protocolo de estudio no compromete la salud y el bienestar del sujeto investigado bajo ninguna situación por lo que no requiere carta de consentimiento informado y conserva la confidencialidad. Fue aprobado por el comité de ética del Hospital Español de México.

- Investigación sin riesgo: emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Recursos humanos y materiales:

- Recursos humanos: personal que participará en el desarrollo del trabajo, incluyendo categoría, descripción de la actividad de cada uno, horario o tiempo destinado a la investigación y una secuencia descriptiva de las actividades que realizarán.
 - Dr. Antonio Castillo Magaña
 - Médico adscrito del servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Español de México.
 - Asesor de tesis.
 - Tiempo destinado: 4 horas por semana.
 - Dra. Catalina González Aguirre
 - Residente de 4º año del servicio de Cirugía General del Hospital Español de México.
 - Responsable de la tesis.
 - Tiempo destinado: 20 horas por semana.
 - Dr. Pablo Ávila Pontón
 - Residente de 2º año del servicio de Cirugía General del Hospital Español de México.
 - Responsable de la recolección de datos.
 - Tiempo destinado: 10 horas por semana.
- Recursos materiales: materiales que se utilizarán para el desarrollo de la investigación.
 - Expediente clínico de los pacientes operados por un equipo quirúrgico.

Recursos financieros: no se requiere financiamiento para el desarrollo de este protocolo de investigación por ser retrospectivo, no hay conflictos de interés.

Cronograma:

PERIODOS FASES	Tiempo: Especificar días, semanas o meses según sea conveniente, para cada una de las actividades.					
	FEB 2017	MARZO 2017	ABRIL 2017	MAYO 2017	JUNIO 2017	JULIO 2017
1. Fecha de inicio	X					
2. Verificación de laboratorios, gabinetes, quirófanos, bioterios, etc. y equipos necesarios para la investigación	X					
3. Acopio de materiales y reactivos		X				
4. Obtención de la muestra(s) de estudio o sujetos		X				
5. Estandarización de metodologías y técnicas		X				
6. Estudio piloto (cuando sea pertinente)						
7. Realización de las observaciones y/o experimentos			X			
8. Acopio y organización de los datos			X			
9. Análisis de los datos				X		
10. Elaboración y selección del material gráfico (tablas, cuadros, gráficos, fotografías, videos, etc.					X	
11. Interpretación de los resultados					X	
12. Experimentos u observaciones complementarias					X	
13. Elaboración del informe escrito			X			
14. Presentación oral y revisión del trabajo escrito				X		
15. Realización de correcciones					X	
16. Presentación del informe final escrito del trabajo (Tesis en original y 2 copias)						X
17. Remisión del artículo para publicación						
OTROS						

Resultados y Discusión:

Estadísticos descriptivos.

Tabla 1. Valores mínimos, máximos y medias de las variables estudiadas.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad (años)	130	18	87	59,31	14,96
Peso (mg)	130	40	12480	1396,25	1907,44
PTH pre (pg/ml)	130	49,12	3265,00	285,66	395,77
PTH post (pg/ml)	130	1,20	2316,00	43,16	201,57
Calcio (mg/dl)	130	8,74	16,85	11,07	1,30
Fosforo (mg/dl)	130	1,05	6,61	3,03	0,85
Albumina (g/dl)	130	2,40	5,00	3,94	0,41
Creatinina (mg/dl)	130	0,44	10,52	1,18	1,41
N válido (según lista)	130				

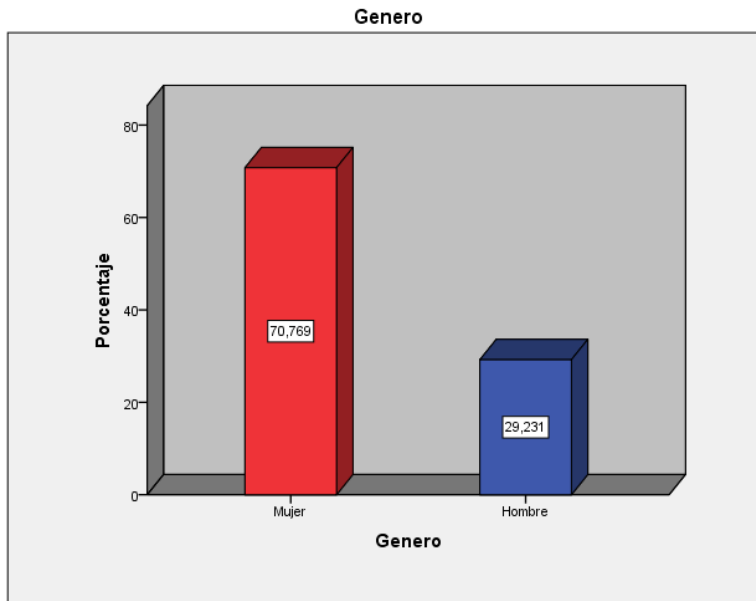
R= Dentro de la interpretación se muestran las diferentes variables estudiadas de la población (N), la cual cuenta con un número total de 130 pacientes, se muestran los rangos mínimos y máximos de las variables, así como la media. La edad promedio fue de 59.31 años, el peso tumoral promedio fue de 1396.25mg, la PTH preoperatoria promedio fue de 285 pg/ml, la PTH postoperatoria promedio fue de 43.16pg/ml, el calcio promedio fue de 11.07mg/dl.

D= La edad promedio coincide con otras series reportadas, ya que la patología de glándulas paratiroides se presenta con mayor frecuencia en pacientes mayores de 44 años. El peso promedio de 1.3 gramos representa la media de la población, que en su mayoría es patología benigna, lo que correlaciona adecuadamente con lo descrito, un peso menor o igual a 1.9g hace que la posibilidad de presentar carcinoma sea casi igual a 0 [31], sin embargo, el peso máximo fue de 12.48g altamente sugestivo de carcinoma. La PTH postoperatoria en promedio alcanzó una disminución mayor al 50% en comparación al valor promedio de la PTH preoperatoria, lo que representa una cirugía exitosa. La hipercalcemia también coincide con lo reportado en otras series, la cual define una de las características clásicas de la patología paratiroidea.

Tabla 2. Frecuencia por género.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Mujer	92	70,8%	70,8%
Hombre	38	29,2%	100%
Total	130	100%	

Gráfica 1. Interpretación de la frecuencia en porcentaje, por género.



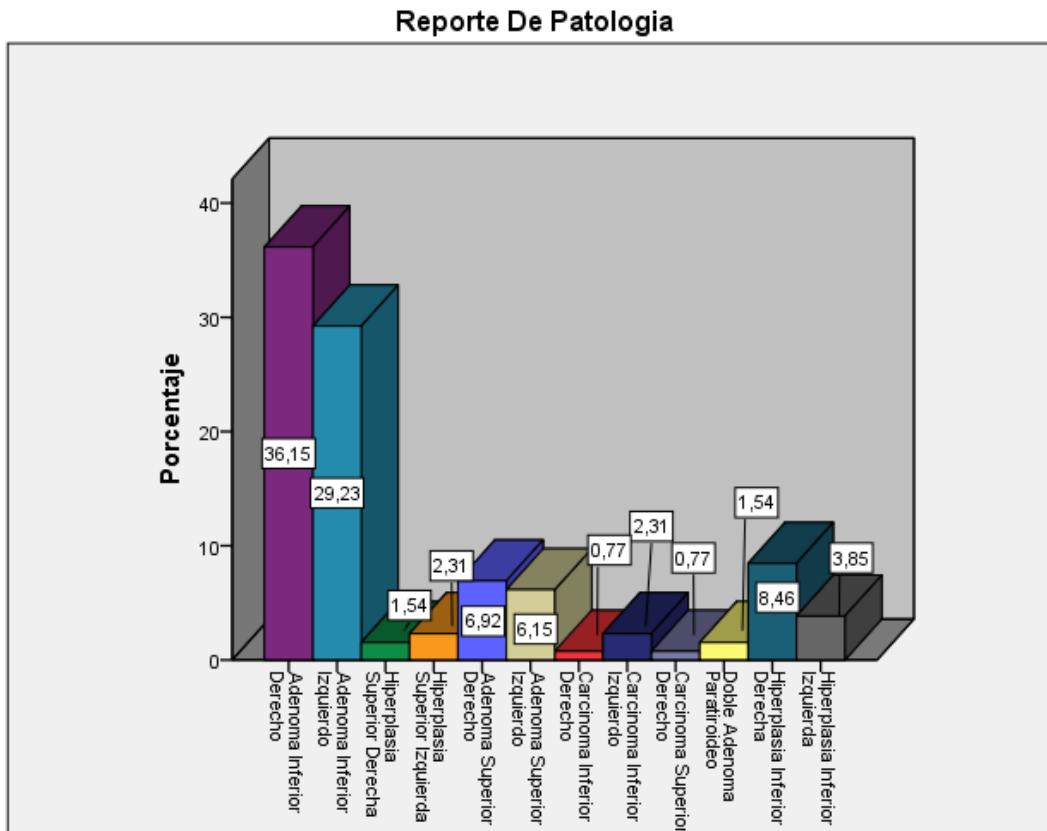
R= Dentro de la interpretación se muestra la distribución por género en la población (N), de 130 pacientes, 92 fueron mujeres y 38 fueron hombres, representando 70.8 y 29.2% respectivamente.

D= La diferencia en el número de casos por género es significativa, el hiperparatiroidismo benigno es más frecuente en las mujeres (3:1), mientras que la incidencia en el carcinoma es igual en los dos géneros [16, 23-26]. Sin embargo, en esta descripción no se observa la diferencia entre patología benigna y maligna, ya que representa la población total, aun así, la patología paratiroidea en esta serie de casos es más frecuente en el género femenino.

Tabla 3. Frecuencia de patologías en la población.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Adenoma Inferior Derecho	47	36,2%	36,2%
Adenoma Inferior Izquierdo	38	29,2%	65,4%
Hiperplasia Superior Derecha	2	1,5%	66,9%
Hiperplasia Superior Izquierda	3	2,3%	69,2%
Adenoma Superior Derecho	9	6,9%	76,2%
Adenoma Superior Izquierdo	8	6,2%	82,3%
Carcinoma Inferior Derecho	1	0,8%	83,1%
Carcinoma Inferior Izquierdo	3	2,3%	85,4%
Carcinoma Superior Derecho	1	0,8%	86,2%
Doble Adenoma Paratiroideo	2	1,5%	87,7%
Hiperplasia Inferior Derecha	11	8,5%	96,2%
Hiperplasia Inferior Izquierda	5	3,8%	100%
Total	130	100%	

Gráfica 2. Frecuencia de patologías en la población.



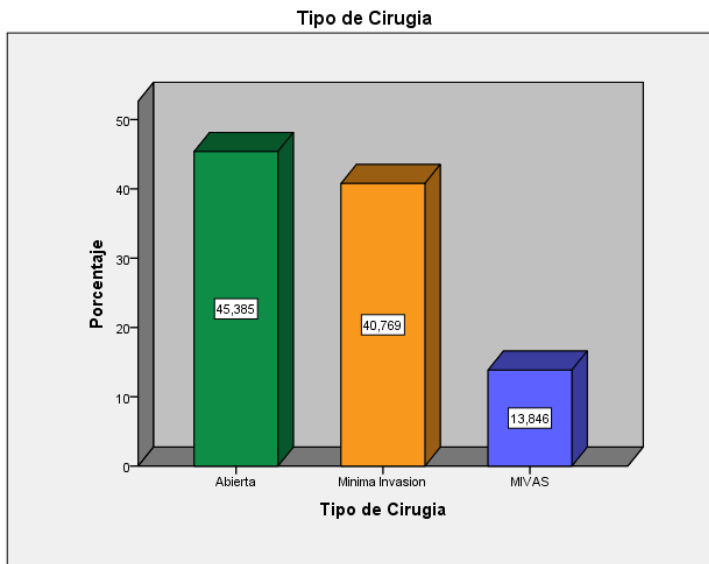
R= De 130 casos, 102 corresponden a adenomas paratiroideos, esto representa 78.5% de la población, 85 casos se presentaron en las glándulas inferiores y 17 casos en las superiores. La hiperplasia se presentó en 21 casos representando el 16.1% de la población, 16 casos de localización inferior y 5 casos de localización superior. Se presentaron 5 casos de carcinoma, 4 de localización inferior y un caso de localización superior. El adenoma paratiroideo inferior derecho fue la patología más frecuente con 47 casos, representando el 36.2%. De 130 casos, 105 tuvieron localización inferior, lo que representa 80.76% de la población general, 101 casos de patología benigna tuvieron localización inferior y 4 casos de patología maligna, representando 80.8 y 80% respectivamente de cada tipo de patología.

D= Los resultados son compatibles con los reportados en la literatura mundial, se ha identificado una predilección por una glándula única de localización inferior en varios estudios de casos [27-28]. En nuestra serie de casos todas las patologías (carcinoma, adenoma e hiperplasia) mostraron predilección por las glándulas de localización inferior, se puede también observar que los adenomas e hiperplasia tuvieron predilección por la localización inferior derecha, el carcinoma por el contrario se presentó con mayor frecuencia en localización inferior izquierda. El carcinoma paratiroideo representó 3.9% de la población, estadística elevada en comparación a otras series de casos que reportan 1% de casos, el mayor porcentaje reportado es de 2.1%.

Tabla 4. Técnicas quirúrgicas realizadas en la población.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Abierta	59	45,4%	45,4%
Mínima Invasión	53	40,8%	86,2%
MIVAS	18	13,8%	100%
Total	130	100%	

Gráfica 3. Tipos de cirugía realizadas.



R= Se realizaron 59 procedimientos abiertos, 53 con técnica de mínima invasión y 18 con MIVAS, representando el 45.4, 40.8% y 13.8% de la población.

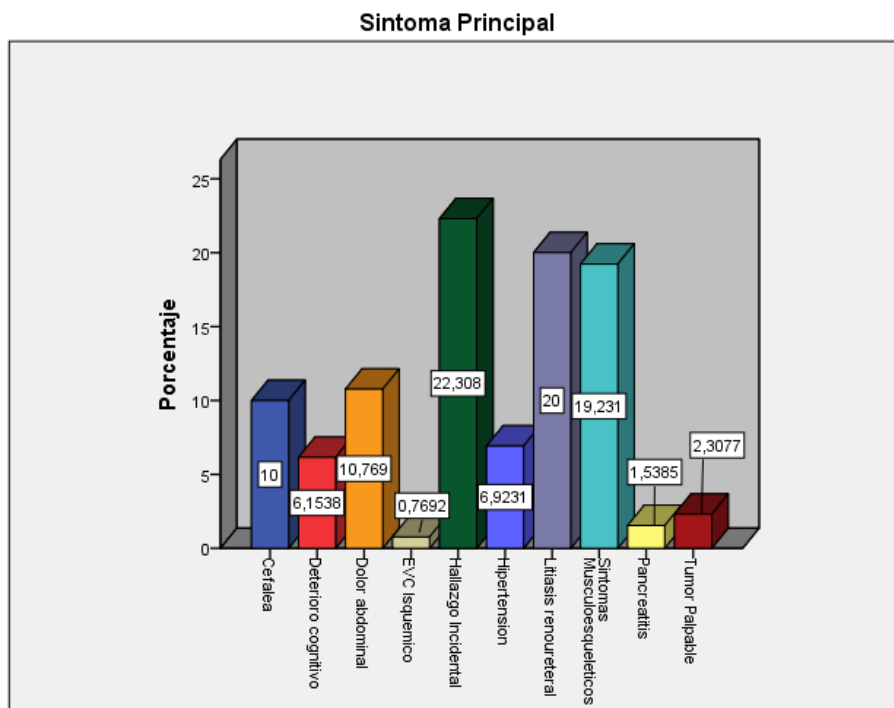
D= En base a los resultados obtenidos, en el Hospital Español de México se realizan procedimientos de mínima invasión, casi a la par con los procedimientos abiertos, se puede inferir que la cirugía mínimamente invasiva y videoasistida se reserva para los procedimientos en los cuales el tamaño tumoral lo permite y en pacientes con patología benigna ya que estos no ameritan resección en bloque. En nuestra serie de los 5 casos de carcinoma, 4 se operaron con técnica abierta y 1 caso con técnica de mínima invasión, en este caso el tumor tuvo un peso de 480mg calculado de forma preoperatoria con gammagrafía por lo que se decidió abordaje con mínima invasión, el diagnóstico de carcinoma se realizó en el postoperatorio.

El tratamiento quirúrgico debe incluir una resección en bloque como se mencionó previamente, incluye el lóbulo tiroideo ipsilateral, no todos los estudios recomiendan la disección ganglionar ipsilateral, se debe evitar la ruptura de la cápsula ya la manipulación excesiva [26, 41-43], por lo que la técnica abierta en esta patología es indispensable.

Tabla 5. Síntoma principal que refirieron los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Cefalea	13	10,0%	10,0%
Deterioro cognitivo	8	6,2%	16,2%
Dolor abdominal	14	10,8%	26,9%
EVC Isquémico	1	0,8%	27,7%
Hallazgo Incidental	29	22,3%	50,0%
Hipertensión	9	6,9%	56,9%
Litiasis renoureteral	26	20,0%	76,9%
Síntomas Musculoeskueléticos	25	19,2%	96,2%
Pancreatitis	2	1,5%	97,7%
Tumor Palpable	3	2,3%	100%
Total	130	100%	

Gráfica 4. Síntoma principal que refirieron los pacientes.



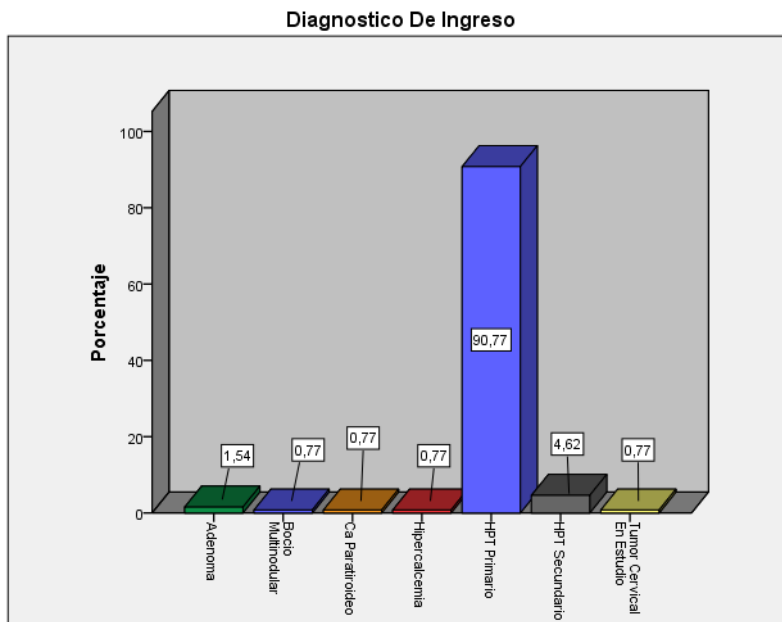
R= El hallazgo incidental representó 29 casos, 22.3% de la población. Seguido de la litiasis renoureteral con 26 casos y representando el 20% de la población. Tres pacientes presentaron tumor cervical, 2 correspondieron a carcinoma y 1 a adenoma. De los 5 pacientes con carcinoma, 2 debutaron con tumor palpable lo que corresponde al 40% de la población con patología maligna.

D= En nuestra serie 40% de los casos de patología maligna debutaron con tumor palpable, en comparación al 34-52% de lo reportado [16, 23-26].

Tabla 6. Diagnóstico de ingreso.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Adenoma	2	1,5%	1,5%
Bocio Multinodular	1	0,8%	2,3%
Ca Paratiroideo	1	0,8%	3,1%
Hipercalcemia	7	5,4%	3,8%
HPT Primario	118	90,8%	94,6%
HPT Secundario	6	4,6%	99,2%
Tumor Cervical En Estudio	1	0,8%	100%
Total	130	100%	

Gráfica 5. Diagnóstico de ingreso.



R= De la población total de 130 pacientes, 118 se ingresaron con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, representando el 90.8% de los casos, seguido por el diagnóstico de hipercalcemia en 7 pacientes y representando el 5.4% de los casos.

D= El diagnóstico de hiperparatiroidismo fue hecho de acuerdo a la clínica y resultados bioquímicos clásicos, los pacientes con diagnóstico de adenoma se presentaron con gammagrama que lo corroboraba, 1 paciente ingreso con diagnóstico de carcinoma para cirugía complementaria, en el resto de los pacientes el diagnóstico definitivo y la diferencia entre adenoma y carcinoma se realizó durante el procedimiento quirúrgico.

Estadísticos de muestras relacionadas.

Tabla 7. PTH pre y postoperatoria.

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
PTH pre	285,66	130	395,77	34,71
PTH post	43,16	130	201,57	17,67

R= Tabla que muestra la media de la PTH preoperatoria con un valor de 285.66 pg/ml y la PTH postoperatoria con un valor de 43.16 pg/ml.

D= El valor de la PTH postoperatoria disminuyó con respecto al valor inicial en más del 50%, esto se ha reportado en la literatura mundial como una cirugía exitosa, definida como la disminución sérica a los 30 minutos posteriores a la resección del tumor mayor del 50% del valor inicial de PTH. La PTH postoperatoria es el parámetro bioquímico que se utiliza para medir la eficacia de la técnica quirúrgica, así como para el seguimiento en los casos de pacientes con diagnóstico de adenoma y carcinoma.

Correlaciones de muestras relacionadas.

Tabla 8. Correlación de PTH pre y postoperatoria.

	N	Correlación	Sig.
Par 1 PTH pre y PTH post	130	0,677	0,000

R= La correlación muestra que hay una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de los niveles de PTH posterior a la cirugía.

D= Con estos resultados podemos asegurar que la cirugía fue exitosa en cuanto a la resección del tumor. Sin embargo, el índice de recurrencia es alto, incluso después de realizar un procedimiento quirúrgico exitoso [23-25].

Prueba de muestras relacionadas

Tabla 9.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
PTH Parpre - 1 PTH post	242,50	298,64	26,19	190,67	294,32	9,25	129	0,000

R= Tabla que muestra los valores de la PTH posterior a la paratiroidectomía, el intervalo de confianza, la T y la significancia estadística.

D=La disminución de PTH posterior a la cirugía fue altamente significativa con un valor T de 9.25 y $p < 0.0001$.

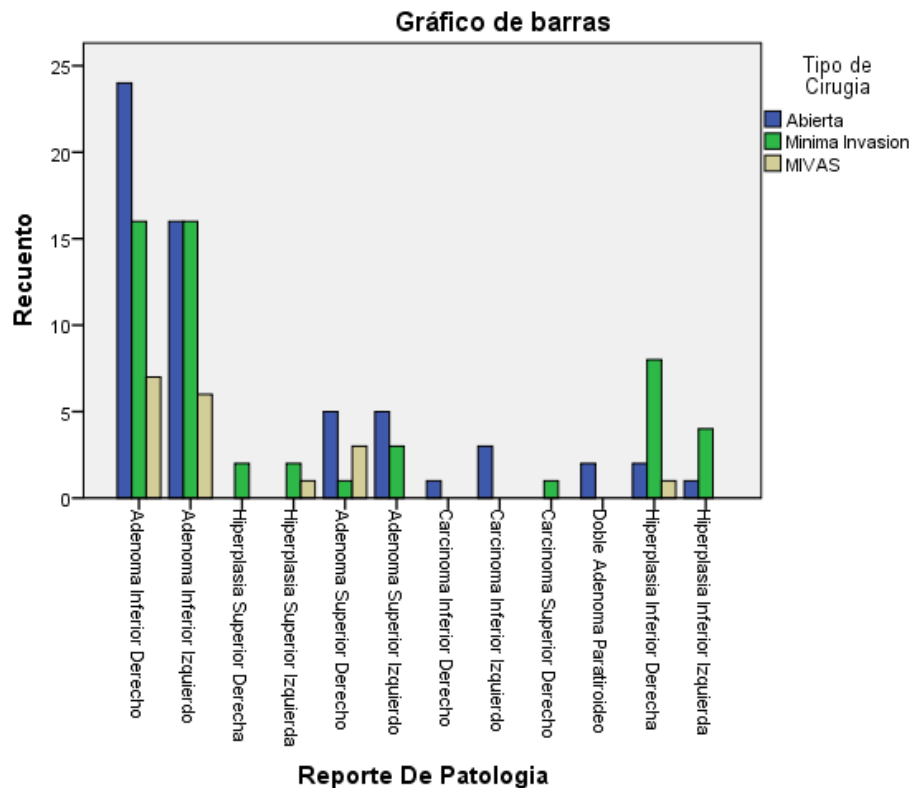
Tabla de contingencia Reporte De Patología * Tipo de Cirugía

Tabla 10. Tabla de contingencia. Patologías y cirugías realizadas.

		Tipo de Cirugía			Total
		Abierta	Mínima Invasión	MIVAS	
Reporte De Patología	Adenoma Inferior Derecho	24	16	7	47
	Adenoma Inferior Izquierdo	16	16	6	38
	Hiperplasia Superior Derecha	0	2	0	2
	Hiperplasia Superior Izquierda	0	2	1	3
	Adenoma Superior Derecho	5	1	3	9
	Adenoma Superior Izquierdo	5	3	0	8
	Carcinoma Inferior Derecho	1	0	0	1
	Carcinoma Inferior Izquierdo	3	0	0	3
	Carcinoma Superior Derecho	0	1	0	1

Doble Adenoma Paratiroideo	2	0	0	2
Hiperplasia Inferior Derecha	2	8	1	11
Hiperplasia Inferior Izquierda	1	4	0	5
Total	59	53	18	130

Gráfica 6. Reporte de patología y cirugía realizada.



R= Se realizaron 59 paratiroidectomías abiertas, 53 por mínima invasión y 18 por mínima invasión videoasistidas. En cuanto a la cirugía por adenoma: 52 cirugías fueron abiertas, 36 por mínima invasión y 16 por MIVAS. Cirugías por carcinoma: 4 fueron abiertas y 1 por mínima invasión. Cirugía por hiperplasia: 3 cirugías abiertas, 16 por mínima invasión y 2 por MIVAS.

D= Si se compara a los pacientes con diagnóstico de adenoma se evidencia que 52 casos fueron operados de forma abierta y 52 con técnicas de mínima invasión, contrario a los pacientes con carcinoma, de los cuales 4/5 fueron operados con técnica abierta. Esto debido a los márgenes establecidos: resección en bloque de la masa paratiroidea y cualquier tejido adyacente que macroscópicamente se observe infiltrado [27].

Estadística descriptiva comparativa

1.- Comparación de Peso entre Patología Benigna y Maligna (Prueba T para muestras independientes).

Tabla 11. Estadísticos de grupo

	Peso por Patología	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Peso (mg)	Patología Benigna	125	1344,74	1888,07	168,87
	Patología Maligna	5	2683,80	2161,45	966,63

Tabla 12. Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig. t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
							Inferior	Superior	
Se han asumido varianzas iguales	,839	,361	128	,124	-1339,056	865,261	-3051,123	373,011	
o No se (mg) han asumido varianzas iguales			4,248	,240	-1339,056	981,272	-4001,968	1323,84	

R= No se encontró significancia estadística en el peso de las muestras entre los dos grupos.

D= Estos resultados difieren de los reportados, que mencionan con un peso menor o igual a 1.9g, la posibilidad de presentar carcinoma casi igual a 0 [31]. En nuestra serie la patología benigna tuvo un peso promedio de 1.34g y la maligna 2.16g.

2.- Comparación de PTH pre entre Patología Benigna y Maligna (Prueba T de muestras independientes).

Tabla 13. Estadísticos de grupo

	PTH por Patología	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PTH pre	Patología Benigna	125	265,37	383,78	34,32
	Patología Maligna	5	792,82	388,91	173,92

Tabla 14. Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	,151	,698	-	128	,003	-	175,1052	-	-	
PT			3,012			527,44032	6	873,91600	180,96464	
H No se pre han asumido varianzas iguales			-	4,317	,037	-	177,28174	-	-	
			2,975			527,44032	4	1005,70276	49,17788	

R= Si hay significancia estadística $p < 0.003$. El grupo de patología maligna tenía un mayor nivel de PTH previo a la cirugía.

D= El valor de PTH normal es de 10-55pg/ml, el promedio de la patología benigna fue de 265.37, el valor obtenido en la patología benigna no representa 5 veces más el valor del límite superior normal. El valor de PTH 5-10 veces el valor normal sería de 275-550pg/ml, el promedio de PTH preoperatoria en los casos de patología maligna en nuestra serie fue de 792.82pg/ml.

3.- Comparación de niveles de calcio entre Patología benigna y maligna (Prueba T para muestras independientes).

Tabla 15. Estadísticos de grupo

	Calcio por Patología	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Calcio	Patología Benigna	125	10,96	1,15	,10
	Patología Maligna	5	13,73	1,98	,88

Tabla 16. Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Calcio	Se han asumido varianzas iguales	1,206	,274	-	128	,000	-2,77312	,54319	-3,84791	1,69833
	No se han asumido varianzas iguales	-	-	-	4,109	,035	-2,77312	,89580	-5,23451	-,31173

R= Se encontró una significancia entre grupos con un mayor nivel de calcio en el de patología maligna. Altamente significativo $p < 0.005$.

D= Estos resultados coinciden con los datos reportados previamente, los pacientes con carcinoma presentan hipercalcemia marcada, el calcio normal es de 8.5-10.2mg/dl, el valor promedio en patología benigna fue de 10.96mg/dl y en la patología maligna de 13.73mg/dl, lo cual refleja una diferencia importante en los niveles de calcio sérico.

4.- Comparación entre Género y tipo de patología (Prueba Chi cuadrada).

Tabla 17. Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Tipo de Patología * Género	130	100,0%	0	0,0%	130	100,0%

Tabla 18. Tabla de contingencia Tipo de Patología * Género.

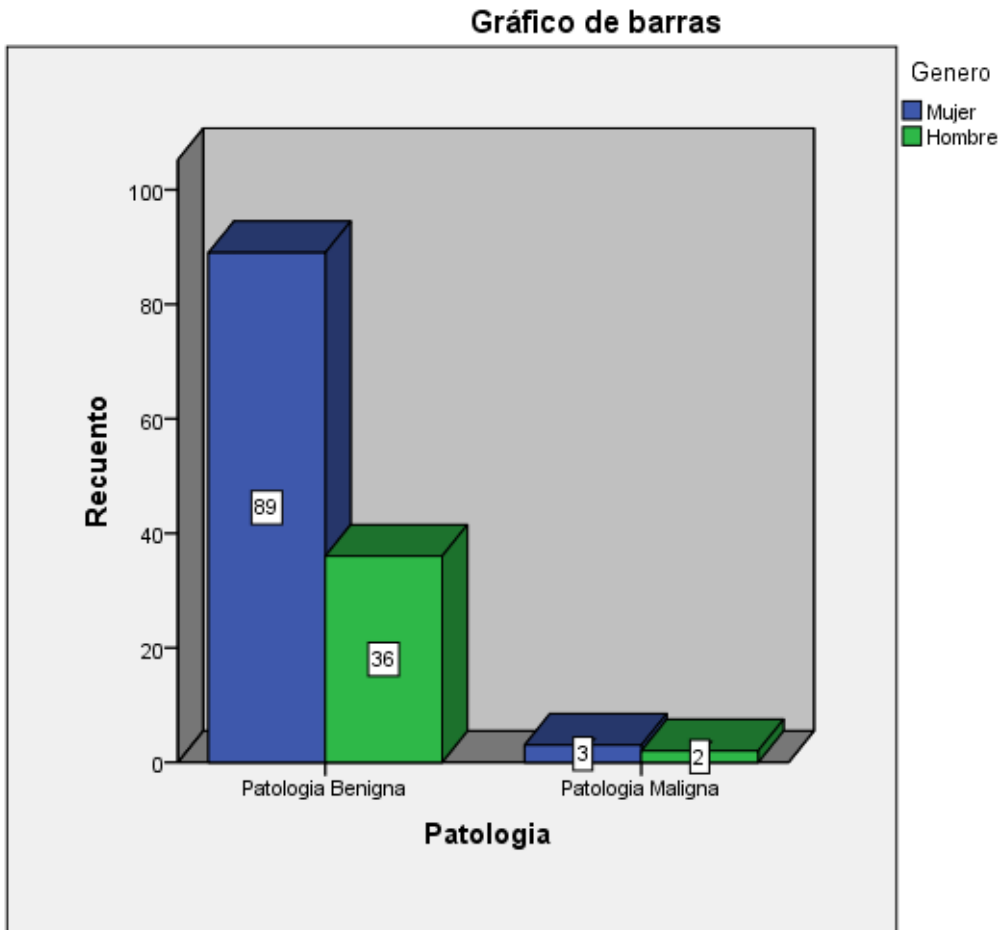
Recuento

		Género		Total
		Mujer	Hombre	
Tipo de Patología	Patología Benigna	89	36	125
	Patología Maligna	3	2	5
Total		92	38	130

Tabla 19. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,292 ^a	1	,589		
Corrección por continuidad ^b	,001	1	,969		
Razón de verosimilitudes	,275	1	,600		
Estadístico exacto de Fisher				,629	,457
N de casos válidos	130				

Gráfica 7. Comparación entre género y tipo de patología.



R= No se encontró significancia estadística para el género en esta muestra. Se presentaron un total de 92 casos de mujeres, de los cuales 89 corresponden a patología benigna y 3 a patología maligna. El total de casos del género masculino fue de 38, 36 corresponden a patología benigna y 2 a patología maligna.

D= Se ha descrito previamente que el hiperparatiroidismo benigno es más frecuente en las mujeres (3:1) y que la incidencia del carcinoma paratiroideo es equivalente en los dos géneros. En este protocolo la patología benigna y maligna se presentó con mayor frecuencia en el género femenino, 3/5 casos de patología maligna y 89/125 casos de patología benigna, representando el 60 y 71.2% respectivamente.

Conclusiones

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por la sobreproducción de la hormona paratiroidea (PTH) y por la elevación del calcio sérico, el carcinoma paratiroideo representa menos del 1% de los casos. Durante los últimos años, la incidencia del carcinoma paratiroideo ha aumentado, el diagnóstico temprano es la razón de este aumento.

La mutación del gen HRPT2 representa un papel importante en la patogénesis molecular del carcinoma, ya que todas las glándulas paratiroides de los individuos portadores de la mutación se encuentran en riesgo de desarrollar tumores, esta mutación se encuentra presente en 10-15% de los pacientes con carcinoma paratiroideo esporádico, por lo que la mutación no es exclusiva de los síndromes hereditarios y su estudio debe ser primordial en todos los pacientes con carcinoma paratiroideo.

Debido a que las mutaciones son altamente específicas para definir los carcinomas paratiroides deben ser investigadas como herramientas diagnósticas, sobre todo en las neoplasias atípicas que no muestran las características clásicas de los carcinomas. Así mismo conllevan importancia clínica debido a que agentes terapéuticos ya existentes pueden ser utilizados en el caso de enfermedad metastásica o inoperable. Se debe definir la implicación de una prueba genética positiva en cuanto al curso del tratamiento quirúrgico.

El carcinoma paratiroideo debe ser sospechado en pacientes con hiperparatiroidismo primario que debutan con crisis paratiroidea (o hipercalcemia marcada y PTH muy elevada) o tumor cervical. El diagnóstico por lo general se realiza en el tiempo quirúrgico, los dos criterios en base a los cual se realiza son: invasión local a las estructuras adyacentes y la presencia de metástasis ya sea ganglionares o a distancia.

Los estudios de localización preoperatoria ayudan a la planear la técnica, pero no son capaces de distinguir entre adenoma y carcinoma, es por esto que todo cirujano debe mantener un alto grado de sospecha en pacientes que clínica y bioquímicamente se encuentren en riesgo de presentar carcinoma.

La cirugía es el pilar del tratamiento, tanto para la cirugía inicial como para el tratamiento de la recurrencia local o enfermedad ganglionar metastásica. Los márgenes de la resección incluyen resección en bloque de la masa paratiroidea y cualquier tejido adyacente que macroscópicamente se observe infiltrado.

Cuando el tumor es irreseccable, el tratamiento se concentra en el control de la hipercalcemia con terapia médica, se han reportado metastasectomías y detumorizaciones con la finalidad de resecar el mayor tejido tumoral posible y evitar los efectos de la hipercalcemia. El tratamiento con radioterapia y quimioterapia no han tenido resultados exitosos. En la enfermedad irreseccable el pronóstico se vuelve

desfavorable, el aumento en la morbilidad y mortalidad es consecuencia de la hipercalcemia severa.

Todos los pacientes requieren seguimiento por la posibilidad de recurrencia, se solicitan niveles de calcio y PTH sérica cada 6 meses y posteriormente cada año, es de suma importancia vigilar en el postoperatorio la aparición del "síndrome del hueso hambriento", la mayoría de las recurrencias ocurre en el cuello. El índice de recurrencia es alto, incluso después de realizar un procedimiento quirúrgico exitoso.

La sobrevida continúa mejorando: la edad (pacientes menores de 44 años), el género femenino, diagnóstico reciente (menor de 1 año), tamaño tumoral pequeño y la ausencia de metástasis a distancia son factores asociados a un mayor índice de sobrevida, estos factores reflejan la importancia de un diagnóstico temprano.

Los datos disponibles acerca de las características del tumor y el pronóstico son tan limitados que se necesita un mayor número de series de casos, así como estudios prospectivos o ensayos clínicos controlados que ayuden a definir el comportamiento del carcinoma paratiroideo.

La baja frecuencia y la dificultad que existe para establecer el diagnóstico histopatológico han hecho imposible un estudio adecuado para el conocimiento de la evolución natural y la evaluación de las opciones de tratamiento disponibles, el tratamiento es un verdadero reto para el cirujano, una resección adecuada en la operación inicial ofrece la mejor oportunidad de curación.

Aunque se obtuvieron resultados quirúrgicos exitosos, se necesitaría una evaluación prospectiva que defina la existencia o no de enfermedad recurrente. También sería necesario un seguimiento estricto de los pacientes con carcinoma que ayude a definir y entender la patología, evolución natural y pronóstico de la enfermedad.

Referencias bibliográficas:

1. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13:11.
2. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:359.
3. Ozolins A, Narbutis Z, Vanags A, et al. Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401:943.
4. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007; 109:1736.
5. James BC, Aschebrook-Kilfoy B, Cipriani N, et al. The Incidence and Survival of Rare Cancers of the Thyroid, Parathyroid, Adrenal, and Pancreas. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:424.
6. Singh Ospina N, Sebo TJ, Thompson GB, et al. Prevalence of parathyroid carcinoma in 348 patients with multiple endocrine neoplasia type 1 - case report and review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014.
7. Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK, et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:96.
8. Cetani F, Pardi E, Borsari S, et al. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5583.
9. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002; 32:676.
10. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24:491.
11. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349:1722.
12. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 2003; 40:657.
13. Krebs LJ, Shattuck TM, Arnold A. HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5015.
14. Rubin MR, Silverberg SJ. Editorial: HRPT2 in parathyroid cancer: a piece of the puzzle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5505.
15. Tan MH, Morrison C, Wang P, et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6629.
16. Quinn CE, Healy J, Lebastchi AH, et al. Modern experience with aggressive parathyroid tumors in a high-volume New England referral center. *J Am Coll Surg* 2015; 220:1054.
17. Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, et al. Parafibromin, galectin-3, PGP9.5, Ki67, and cyclin D1: using an immunohistochemical panel to aid in the diagnosis of parathyroid cancer. *World J Surg* 2014; 38:2845.
18. Pandya C, Uzilov AV, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight* 2017; 2:e92061.

19. Cryns VL, Thor A, Xu HJ, et al. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330:757.
20. Cryns VL, Rubio MP, Thor AD, et al. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1320.
21. Shattuck TM, Kim TS, Costa J, et al. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:180.
22. Haven CJ, van Puijenbroek M, Tan MH, et al. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:370.
23. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg* 1991; 15:738.
24. Shane E, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982; 3:218.
25. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:197.
26. Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS. Parathyroid carcinoma: a collective review. *Ann Surg* 1969; 169:631.
27. Owen RP, Silver CE, Pellitteri PK, et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Head Neck* 2011; 33:429.
28. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004; 26:716.
29. Sahasranam P, Tran MT, Mohamed H, Friedman TC. Multiglandular parathyroid carcinoma: a case report and brief review. *South Med J* 2007; 100:841.
30. Mohebbati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26:1221.
31. Robert JH, Trombetti A, Garcia A, et al. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:526.
32. Messerer CL, Bugis SP, Baliski C, Wiseman SM. Normocalcemic parathyroid carcinoma: an unusual clinical presentation. *World J Surg Oncol* 2006; 4:10.
33. Wang L, Han D, Chen W, et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther* 2015; 16:1569.
34. Fernandez-Ranvier GG, Jensen K, Khanafshar E, et al. Nonfunctioning parathyroid carcinoma: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2007; 13:750.
35. Yamamoto T, Matsumura A. Comment on "Clinical review 122: Parathyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5091.
36. Wilkins BJ, Lewis JS Jr. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol* 2009; 3:140.
37. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31:600.
38. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:820.
39. Christakis I, Bussaidy N, Clarke C, et al. Differentiating Atypical Parathyroid Neoplasm from Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2889.

40. Landry CS, Wang TS, Asare EA, et al. Parathyroid. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB. (Ed), Springer, New York 2017. p.903.
41. Wang CA, Gaz RD. Natural history of parathyroid carcinoma. Diagnosis, treatment, and results. *Am J Surg* 1985; 149:522.
42. Sandelin K, Thompson NW, Bondeson L. Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management. *Surgery* 1991; 110:978.
43. Hoelting T, Weber T, Werner J, Herfarth C. Surgical treatment of parathyroid carcinoma (Review). *Oncol Rep* 2001; 8:931.
44. Flye MW, Brennan MF. Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981; 193:425.
45. Obara T, Okamoto T, Ito Y, et al. Surgical and medical management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma. *Surgery* 1993; 114:1040.
46. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 1992; 16:724.
47. Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:878.
48. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Parathyroid Cancer Treatment (PDQ): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet], National Cancer Institute, Bethesda, MD 2013.
49. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:485.
50. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, Vassilopoulou-Sellin R. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer* 2004; 100:900.
51. Selvan B, Paul MJ, Seshadri MS, et al. High index of clinical suspicion with optimal surgical techniques and adjuvant radiotherapy is critical to reduce locoregional disease progression in parathyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013; 36:64.
52. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003; 98:2378.
53. de Papp AE, Kinder B, LiVolsi V, et al. Parathyroid carcinoma arising from parathyroid hyperplasia: autoinfarction following intravenous treatment with pamidronate. *Am J Med* 1994; 97:399.
54. Newrick PG, Braatvedt GD, Webb AJ, et al. Prolonged remission of hypercalcaemia due to parathyroid carcinoma with pamidronate. *Postgrad Med J* 1994; 70:231.
55. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:558.
56. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1083.
57. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3803.
58. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, et al. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:387.
59. Tong CV, Hussein Z, Noor NM, et al. Use of denosumab in parathyroid carcinoma with refractory hypercalcemia. *QJM* 2015; 108:49.

60. Nadarasa K, Theodoraki A, Kurzawinski TR, et al. Denosumab for management of refractory hypercalcaemia in recurrent parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:L7.
61. Jumpertz von Schwartzberg R, Elbelt U, Ventz M, et al. Palliative treatment of uncontrollable hypercalcemia due to parathyrotoxicosis: denosumab as rescue therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015:150082.
62. Karuppiah D, Thanabalasingham G, Shine B, et al. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:K1.
63. Calandra DB, Chejfec G, Foy BK, et al. Parathyroid carcinoma: biochemical and pathologic response to DTIC. *Surgery* 1984; 96:1132.
64. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3679.
65. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999; 86:538.
66. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3990.
67. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery* 2014; 156:1622.
68. Guarnieri V, Scillitani A, Muscarella LA, et al. Diagnosis of parathyroid tumors in familial isolated hyperparathyroidism with HRPT2 mutation: implications for cancer surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2827.
69. Mehta A, Patel D, Rosenberg A, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Results of operative management. *Surgery* 2014; 156:1315.