



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"BERNARDO SEPULVEDA"

Asociación entre Hiperparatiroidismo Renal Grave y
Carcinoma Papilar de Tiroides en Pacientes Intervenido de
Paratiroidectomía

TESIS

P R E S E N T A

Dr. Francisco Javier Ramos Carrillo

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

NEFROLOGIA

ASESOR

Dr. Pedro Trinidad Ramos



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2010



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.

Dra. Diana G. Menez Díaz

**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

Dr. Pedro Trinidad Ramos.

**JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA **28/08/2009**

Estimado Pedro Trinidad Ramos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

Asociación entre Hiperparatiroidismo Renal Grave y Carcinoma Papilar de Tiroides en Pacientes Intervenido de Paratiroidectomía

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2009-3601-159

Atentamente

Dr(a). Mario Madrazo Navarro

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: **Sur del Distrito Federal**. Unidad de Adscripción: **HECMN SIGLO XXI, IMSS**

Autor:

Apellido Paterno: **Ramos** Materno: **Carrillo** Nombre(s): **Francisco Javier**

Matrícula: 99231378. Especialidad: Nefrología. Fecha de Graduación: Febrero del 2010

Título de la tesis:

Asociación entre Hiperparatiroidismo Renal Grave y Carcinoma Papilar de Tiroides en Pacientes Intervenido de Paratiroidectomía

RESUMEN:

Introducción. Se ha reportado una elevada incidencia de carcinoma no medular del tiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario, pero la correlación entre hiperparatiroidismo renal (secundario y terciario) y carcinoma tiroideo se ha asociado menos frecuentemente. En general se piensa que los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos, pero no es conocido si hay un incremento en el riesgo de carcinoma papilar de tiroides en pacientes con IRC e hiperparatiroidismo renal.

Objetivo. Determinar si existe alguna diferencia en las características clínicas, bioquímicas o de gabinete de una serie de pacientes con carcinoma papilar de tiroides e hiperparatiroidismo renal contra pacientes que sólo padecen hiperparatiroidismo renal.

Material y métodos. Se analizaron seis pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo renal intervenidos de paratiroidectomía en los que se encontró carcinoma papilar de tiroides y 18 pacientes sin la neoplasia tiroidea tras la paratiroidectomía. Se capturaron datos clínicos (sexo, edad, antecedentes heredo-familiares y personales de neoplasia, factores de riesgo para cáncer, etiología y evolución de la enfermedad renal, tipo y evolución del hiperparatiroidismo y comorbilidad), paraclínicos (calcio, fósforo, hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina, perfil tiroideo, hallazgos por ultrasonido o tomografía computarizada de cuello y Tc99 sestamibi) y los hallazgos quirúrgicos y reporte histopatológico. Se usaron media y DE, para describir las variables continuas y la prueba T de student para encontrar diferencias de medias entre los grupos de estudio. Se determinaron proporciones para describir las variables no continuas, la prueba exacta de Fisher para encontrar diferencias de variables dicotómicas y la X^2 de Pearson para variables categóricas. Una $P < 0.05$ establece una diferencia estadísticamente significativa. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10 para el análisis de resultados.

Resultados. La edad media de la población estudiada fue de 40.46 ± 13.46 años, de los cuales 13 pacientes fueron del sexo femenino (54.2%). No existieron resultados significativos al analizar los datos clínicos. La media de calcio fue de 11.06 ± 0.38 mg/dL para los casos y 10.01 ± 1.20 mg/dL en los controles, con una $P=0.49$. Para el fósforo la media en los casos fue de 4.88 ± 1.77 mg/dL contra 8.75 ± 1.82 mg/dL en los controles, $P=0.0001$. No hay significancia estadística para niveles de hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina, TSH y T4 libre. Se sospechó de una lesión tiroidea por US o TAC en el 50% de los casos, contra sólo 5.6% de los controles, con una $P < 0.05$. Para los hallazgos de la cirugía hubo evidencia macroscópica de afección en la glándula tiroides en el 100% de los casos, lo cual sólo se presentó en el 11.1% de los controles ($P=0.0001$). No hubo resultados significativos para los resultados histopatológicos.

Conclusión. No existe diferencia clínica o bioquímica entre los pacientes con hiperparatiroidismo renal y cáncer papilar de tiroides concomitante contra los que sólo padecen hiperparatiroidismo renal. Las alteraciones tiroideas por US o TAC deberían hacer que el cirujano busque este tejido para su estudio histopatológico, más aún, cualquier lesión tiroidea sospechosa durante la exploración de cuello tiene que ser valorada por el patólogo.

Palabras Clave:

1) Hiperparatiroidismo renal grave 2) Cáncer papilar de tiroides 3) Paratiroidectomía

Páginas: 32. Ilustraciones: 5.

(Para ser llenado por el Jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

A G R A D E C I M I E N T O S

A Dios, por permitirme encontrar en cada día la felicidad a pesar de hacerme entender de la forma más dolorosa el valor de un solo paso.

A mis padres y hermanas por su amor incondicional.

A mi hija Ana Sofía, por darme el amor más puro que jamás haya conocido.

A todos los pacientes nefrológicos, pues han sido el mejor libro y un estímulo constante para apreciar lo que verdaderamente es importante en la vida.

A todos los médicos y compañeros que han compartido su conocimiento y experiencias conmigo, pero principalmente para aquellos que hacen que el conocimiento cobre fuerza en beneficio de la humanidad.

A la Dra. Katia Trujillo, porque siempre encontré en ella una palabra de aliento en los momentos más difíciles.

DEDICATORIA

A mis padres:

A mi papá, por enseñarme a decir “te amo” sin mencionar palabra alguna.

A mi mamá, por su ejemplo de lucha diaria, haciendo del amor la fuerza que ha transformado para bien, a más de una vida.

ÍNDICE

Contenido	Página
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEORICO	5
JUSTIFICACION	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXO	31

RESUMEN

Asociación entre Hiperparatiroidismo Renal Grave y Carcinoma Papilar de Tiroides en Pacientes Intervenidos de Paratiroidectomía

Introducción. Se ha reportado una elevada incidencia de carcinoma no medular del tiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario, pero la correlación entre hiperparatiroidismo renal (secundario y terciario) y carcinoma tiroideo se ha asociado menos frecuentemente. En general se piensa que los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos, pero no es conocido si hay un incremento en el riesgo de carcinoma papilar de tiroides en pacientes con IRC e hiperparatiroidismo renal.

Objetivo. Determinar si existe alguna diferencia en las características clínicas, bioquímicas o de gabinete de una serie de pacientes con carcinoma papilar de tiroides e hiperparatiroidismo renal contra pacientes que sólo padecen hiperparatiroidismo renal.

Material y métodos. Se analizaron seis pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo renal intervenidos de paratiroidectomía en los que se encontró carcinoma papilar de tiroides y 18 pacientes sin la neoplasia tiroidea tras la paratiroidectomía. Se capturaron datos clínicos (sexo, edad, antecedentes heredo-familiares y personales de neoplasia, factores de riesgo para cáncer, etiología y evolución de la enfermedad renal, tipo y evolución del hiperparatiroidismo y comorbilidad), paraclínicos (calcio, fósforo, hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina, perfil tiroideo, hallazgos por ultrasonido o tomografía computarizada de cuello y Tc99 sestamibi) y los hallazgos quirúrgicos y reporte histopatológico. Se usaron media y DE, para describir las variables continuas y la prueba T de student para encontrar diferencias de medias entre los grupos de estudio. Se determinaron proporciones para describir las variables no continuas, la prueba exacta de Fisher para encontrar diferencias de variables dicotómicas y la X^2 de Pearson para variables categóricas. Una $P < 0.05$ establece una diferencia estadísticamente significativa. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10 para el análisis de resultados.

Resultados. La edad media de la población estudiada fue de 40.46 ± 13.46 años, de los cuales 13 pacientes fueron del sexo femenino (54.2%). No existieron resultados significativos al analizar los datos clínicos. La media de calcio fue de 11.06 ± 0.38 mg/dL para los casos y 10.01 ± 1.20 mg/dL en los controles, con una $P=0.49$. Para el fósforo la media en los casos fue de 4.88 ± 1.77 mg/dL contra 8.75 ± 1.82 mg/dL en los controles, $P=0.0001$. No hay significancia estadística para niveles de hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina, TSH y T4 libre. Se sospechó de una lesión tiroidea por US o TAC en el 50% de los casos, contra sólo 5.6% de los controles, con una $P < 0.05$. Para los hallazgos de la cirugía hubo evidencia macroscópica de afección en la glándula tiroides en el 100% de los casos, lo cual sólo se presentó en el 11.1% de los controles ($P=0.0001$). No hubo resultados significativos para los resultados histopatológicos.

Conclusión. No existe diferencia clínica o bioquímica entre los pacientes con hiperparatiroidismo renal y cáncer papilar de tiroides concomitante contra los que sólo padecen hiperparatiroidismo secundario. Las alteraciones tiroideas por US o TAC deberían hacer que el cirujano busque este tejido para su estudio histopatológico, más aún, cualquier lesión tiroidea sospechosa durante la exploración de cuello tiene que ser valorada por el patólogo.

Palabras Clave:

- 1) Hiperparatiroidismo renal grave
- 2) Cáncer papilar de tiroides
- 3) Paratiroidectomía

ABSTRACT

Association between Serious Renal Hyperparathyroidism and Papillary Thyroid Carcinoma in Patients Interviewed of Parathyroidectomy

Introduction. A high incidence of non medullary thyroid cancer has been reported in patients with primary hyperparathyroidism, but the correlation between renal hyperparathyroidism (secondary and tertiary) and thyroid carcinoma has been less frequently associated. Generally, patients with end stage renal disease (ESRD) are considered to have a higher risk for malignant tumors development, but an increased risk for papillary thyroid carcinoma in patients with ESRD an renal Hyperparathyroidism it's unknown.

Aim. To determine if there exist any difference on the clinical, biochemical or cabinet characteristics of a series of patients with papillary thyroid carcinoma on renal hyperparathyroidism against patients that only suffer renal hyperparathyroidism.

Material and Methods. There have been analyzed six patients with ERSD and renal hyperparathyroidism interviewed of parathyroidectomy in which papillary thyroid carcinoma was found and 18 patients without the thyroid neoplasia after the parathyroidectomy. Clinical data was gathered (sex, age, family and personal history of neoplasia, risk factors for cancer, etiology and evolution of renal disease, type and evolution of hyperparathyroidism and comorbidity), paraclinical (calcium, phosphorus, parathyroid hormone, alkaline fosfatasa, thyroid profile, ultrasound or neck tomography findings and Tc99 sestamibi) and the surgical findings and histopathology reports. Media and SD were used to describe the continuous variables and T student test to find the differences of the medias among the study groups. Proportions were determined to describe the non continues variables, the exact Fisher test to find differences of dichotomous variables and the Pearson's X^2 for categorical variables. A $P < 0.05$ establish a statistically significant difference. SPSS version 10 statistical program was used for finding analysis.

Results. The average age of population under study was 40.46 ± 13.46 years old, from which 13 patients were female (54.2%). Non representative results were found for the clinical data analyzed. The average of calcium was 11.06 ± 0.38 mg/dL for the cases and 10.01 ± 1.20 mg/dL in controls, with a $P=0.40$. For phosphorus the average in cases was 4.88 ± 1.77 mg/dL versus 8.75 ± 1.82 mg/dL in controls, $P=0.0001$. There is not statistical significance for parathyroid hormone levels, alkaline fosfatasa, TSH and free T4. A thyroid injury was suspected by US or TAC in 50% of cases, versus only 5.6% of controls with a $P < 0.05$. for the surgical findings there were macroscopic evidence of the thyroid gland affection in the 100% of cases, which only was showed in 11.1% of controls ($P=0.0001$). Non significant results were found for histopathological results.

Conclusion. There is not clinical or biochemical difference among patients with renal hyperparathyroidism and concomitant thyroid cancer, versus those who only suffer secondary hyperparathyroidism. Thyroidal alterations by US or TAC should make the surgeon look this tissue for it's histopathological study, further more any suspicious thyroidal injury during neck exploration should be evaluated by the pathologist.

Keywords.

1) Renal Hyperparathyroidism 2) Papillary thyroid cancer 3) Parathyroidectomy

Datos del alumno

- *Apellido paterno* Ramos
- *Apellido materno* Carrillo
- *Nombre* Francisco Javier
- *Teléfono* 55 13 58 18 09
- *Universidad* Universidad Nacional Autónoma de México
- *Facultad* Facultad de Medicina
- *Carrera* Especialidad en Nefrología
- *No. de cuenta* 506217133

Datos del asesor (es)

- *Apellido paterno* Trinidad
- *Apellido materno* Ramos
- *Nombre* Pedro

Datos de la Tesis

- *Título* Asociación entre Hiperparatiroidismo Renal Grave y Carcinoma Papilar de Tiroides en Pacientes Intervenido de Paratiroidectomía
- *No. de páginas* 31
- *Año* 2010

INTRODUCCION

Se ha reportado una elevada incidencia de carcinoma no medular del tiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario, pero la correlación entre hiperparatiroidismo renal (secundario y terciario) y carcinoma tiroideo se ha asociado menos frecuentemente. En general se piensa que los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos, pero no es conocido si hay un incremento en el riesgo de carcinoma papilar de tiroides y pacientes con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo secundario o terciario. Varios reportes de casos y series de casos sugieren una asociación entre ambas condiciones, pero solo se han publicado pocos análisis a este respecto.

En este trabajo de tesis se analizan seis casos encontrados en nuestra población de pacientes con hiperparatiroidismo renal en los que se encontró carcinoma papilar de tiroides al ser intervenidos de paratiroidectomía y se comparan con 18 pacientes en los que no se encontró esta neoplasia tras la paratiroidectomía. Para lo cual se dedica en la parte inicial del trabajo dentro del marco teórico un capítulo sobre la importancia y comorbilidad asociada al hiperparatiroidismo de origen renal, los aspectos esenciales del carcinoma tiroideo, las asociaciones de la insuficiencia renal con cáncer y los estudios previos que han hecho notar la relación de hiperparatiroidismo renal y cáncer no medular de tiroides, todo lo anterior con el objetivo de comprender los aspectos esenciales del estudio.

El resto del trabajo presenta el proyecto de tesis describiendo: justificación, objetivos, material y métodos a emplear, incluyendo el modo de recolección de datos, análisis estadístico, los resultados, discusión y conclusión.

MARCO TEÓRICO

Hiperparatiroidismo renal

El hiperparatiroidismo de origen renal es una complicación común e importante de la insuficiencia renal crónica (IRC). Su prevalencia y gravedad se incrementan con la declinación de la función renal y se caracteriza por incremento en la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH), principalmente debido a alteraciones del metabolismo de calcio, fósforo y vitamina D.^{1,2}

La disminución de los niveles séricos de calcitriol y calcio iónico permiten un incremento en la síntesis y secreción de PTH. Cuando el hiperparatiroidismo renal progresa, disminuye el número y receptores de vitamina D y receptores de calcio, haciendo a las glándulas paratiroideas resistentes a la acción de la vitamina D y del calcio. El fósforo induce hiperplasia de las glándulas paratiroideas independientemente del calcio y el calcitriol, además por mecanismos post-transcripcionales incrementa la síntesis y secreción de PTH.³

El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por hiperplasia de la glándula paratiroidea teniendo inicialmente un crecimiento difuso y policlonal. En estadios avanzados el crecimiento es nodular y monoclonal, lo cual produce una proliferación agresiva, con disminución de los receptores de vitamina D y sensores de calcio, de manera que la glándula adquiere autonomía haciendo que los pacientes sean refractarios a tratamiento médico y requieran de tratamiento quirúrgico.^{4,5}

Las anomalías genéticas en pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario (y se podría suponer terciario) no están todavía del todo establecidas, sobre todo los cambios que subyacen al crecimiento monoclonal en glándulas paratiroideas de pacientes urémicos con hiperplasia glandular.

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan adenomas paratiroideos que son tumores monoclonales benignos. También se ha demostrado que la hiperplasia paratiroidea

de tipo secundario que presentan los enfermos con insuficiencia renal crónica puede derivar en un crecimiento tumoral de tipo monoclonal benigno, al menos en los casos más severos de hiperparatiroidismo secundario.

La tumorigénesis paratiroidea no está todavía bien caracterizada y estudiada. Se ha demostrado la implicación de gran variedad de anomalías genéticas en la patogénesis de los adenomas paratiroideos primarios, incluyendo la reordenación clonal y la sobreexpresión del oncogén de la ciclina D1/PRAD15, pérdidas alélicas en las regiones 1p y 11q, así como deleciones en 6q y 15q6. Por otro lado, la pérdida de heterocigosidad de la región 11q13 es característica de pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN1). Además, la inactivación del gen supresor de tumores que codifica la proteína del retinoblastoma (RB) en 13q14 se encuentra asociada a carcinomas, pero no a adenomas paratiroideos.

Las anomalías genéticas implicadas en la patogénesis de tumores monoclonales benignos en pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario severo todavía se desconocen casi por completo, aunque las alteraciones sobre oncogenes o genes supresores de tumores se contemplan como candidatas en la evolución de la hiperplasia policlonal reversible a hiperplasia monoclonal autónoma. Si bien son frecuentes la pérdida del brazo corto del cromosoma 1 y el cromosoma 22 en su totalidad, tal y como ocurre en hiperparatiroidismo primario, aparecen frecuentemente ganancias del cromosoma 5, 6 y 12 y pérdidas de los cromosomas 16, 17, 18, 19 y 20 en un gran porcentaje de los casos. Curiosamente, aunque algunos autores han descrito pérdida de heterocigosidad en la región donde se localizan los genes que codifican el sensor-receptor de calcio (3q13.3-24) y el receptor de la vitamina D (12q12-14), no se observan alteraciones detectables mediante hibridación genómica comparada en dichas zonas.^{6,7}

La PTH, una molécula con peso molecular de 9000 D, es reconocida como una toxina urémica debido a que su exceso incrementa el calcio intracelular con disfunción orgánica crónica que incluye las siguientes alteraciones:⁸

1. Mineralización ósea: La osteodistrofia renal conduce a osteopenia, la cual es una causa significativa de morbilidad y mortalidad, principalmente debido a fracturas que involucran el esqueleto axial. La osteopenia además esta incrementada en esta población producto de la deficiencia de calcitriol, intoxicación por aluminio, amenorrea secundaria, acidosis crónica, inmunosupresión previa y exposición a heparina.
2. Eritropoyesis: La anemia es una complicación reconocida del hiperparatiroidismo renal. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con hiperparatiroidismo renal necesitan mayores dosis de eritropoyetina para corregir la anemia. Un importante agravante es la deficiencia de vitamina D, ya que su administración se relaciona con efectos proliferativos de la células hematopoyéticas y se ha demostrado que el calcitriol incrementa los niveles de ARNm del receptor de eritropoyetina. Finalmente se ha demostrado que los niveles crónicamente elevados de PTH incrementan la fibrosis de la médula ósea.
3. Función cardiaca: Se han descrito un numero de cambios en la estructura y función cardiovascular de pacientes con IRC como resultado de niveles elevados de PTH. La exposición crónica a niveles elevados de PTH conduce a hipertensión, y se ha hipotetizado que esta se debe a los niveles elevados de calcio intracelular de las células del músculo liso vascular. El hiperparatiroidismo renal también se ha asociado con hipertrofia ventricular izquierda y se ha sugerido que es consecuencia de efectos tróficos directos en los cardiomiocitos, así como por fibrosis intersticial, además de los efectos indirectos de la hipertensión arterial y la anemia relacionada con hiperparatiroidismo renal. Finalmente, existe un riesgo incrementado de aterogénesis e isquemia. La hiperlipidemia se ha asociado con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lo cual a su vez parece ser secundario a una disminución del ATP de las células de los islotes pancreaticos por los niveles elevados de PTH, lo cual se asocia a un incremento en el nivel de calcio intracelular, lo que altera la secreción de insulina; sin embargo,

algunos pacientes cursan con hiperinsulinemia y se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D provoca resistencia a la insulina.

4. Función inmune: La disfunción inmune, particularmente la alteración leucocitaria, conduce a un incremento en la susceptibilidad a infecciones. Se ha demostrado que el incremento en los niveles de calcio intracelular disminuye la capacidad fagocítica de neutrófilos en pacientes que reciben hemodiálisis crónica. No existen estudios que específicamente determinen alteración sobre el sistema humoral y células asesinas naturales, pero la susceptibilidad a infecciones no parece limitarse a procesos bacterianos y no es raro que los pacientes sufran de procesos virales, lo que nos da una idea de que también habría mayor predisposición a procesos neoplásicos debido a alteración del sistema inmune.

El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario depende de los niveles séricos de PTH y el tipo de hiperplasia paratiroidea. Las alternativas terapéuticas incluyen: restricción de fósforo, quelantes de fósforo, calcimiméticos, vitamina D oral y análogos de la vitamina D, terapia con pulsos de calcitriol y finalmente la paratiroidectomía quirúrgica o farmacológica con etanol. En los casos refractarios a tratamiento médico y cuando hay hiperplasia nodular se debe considerar la paratiroidectomía quirúrgica o bien farmacológica con inyección subcutánea directa de etanol.

9

Las indicaciones de paratiroidectomía son niveles de PTH intacta $> 1000\text{pg/ml}$, asociado con una u otra de las siguientes alteraciones: hipercalcemia y/o hiperfosfatemia refractaria a tratamiento, problemas biomecánicos (ejemplo: fracturas, avulsión del tendón cuádriceps), prurito severo, calcifilaxis, peso estimado de la glándula paratiroidea de 1g o tamaño de la glándula $> 0.5\text{cm}^3$, anemia refractaria a eritropoyetina debido a fibrosis medular.^{10, 11, 12}

Ciertos tipos de cáncer son más comunes en pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo renal. Entre ellos destaca el cáncer de células renales, vejiga y uréter, tiroides y otros órganos endocrinos, cáncer cervico-uterino, de próstata, hígado, lengua y mieloma múltiple. Existen factores de riesgo asociados con algunos de ellos, por ejemplo el

padecer enfermedad quística adquirida para cáncer de células renales, uso de analgésicos y ciclofosfamida para neoplasias de las vías urinarias, papilomavirus para cáncer cervico-uterino, así como de lengua, hepatitis C y B para hepatocarcinoma. Se han reportado riesgos relativos tan altos como 24.1 para el cáncer de células renales, seguido por 16.4 para neoplasias de las vías urinarias y 4.5, 4.3 y 4 para hepatocarcinoma, cáncer cervico-uterino y mieloma múltiple, respectivamente; en cuanto al cáncer de tiroides y otras neoplasias endocrinas se menciona un riesgo relativo de 2.28.¹³

Carcinoma papilar de tiroides

El carcinoma de tiroides es la neoplasia más frecuente del sistema endocrino. Los tumores malignos del tiroides se clasifican en función de sus características histológicas, pudiéndose originar en cualquiera de los tipos celulares de la glándula, incluidas las células foliculares, las células C productores de calcitonina, los linfocitos y los elementos estromáticos y vasculares; la causa también puede ser metástasis de otras localizaciones. Los tumores diferenciados, como el cáncer papilar de tiroides o el cáncer folicular de tiroides a menudo son curables, y el pronóstico es bueno cuando el proceso se identifica en las primeras fases de la enfermedad.

El carcinoma papilar de tiroides es una neoplasia endocrina frecuente. Se estimó que se diagnosticarían 30,180 casos de carcinoma de tiroides para el 2006, aproximadamente 70 a 75% de los cuales corresponde a carcinoma papilar.¹⁴ La incidencia total se ha elevado de 1935 (1.3/100,000 para mujeres y 0.2/100,000 para hombres) a 1991 (5.8/100,000 para mujeres y 2.5/100,000 para hombres).¹⁵ Además, la incidencia ajustada a la edad en mujeres se ha incrementado 4.3% por año de 1992 hasta el 2001, el incremento más rápido entre las malignidades rastreadas por SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results).¹⁶ Al menos parte de este incremento puede ser relacionado con el uso de terapia con radiación a la cabeza y cuello para tratar condiciones benignas en la infancia entre 1910 y 1960¹⁷ y la mejoría en el diagnóstico de casos. Con la mejoría en el diagnóstico de casos debería esperarse un

incremento en el índice de otros tipos histológicos de carcinoma tiroideo, pero no se han reportado incrementos similares de carcinoma medular y folicular.

Parece que el incremento en el cáncer de tiroides en Estados Unidos puede ser debido a un incremento en la detección de cánceres papilares pequeños. En un reporte de la base de datos de SEER de 1973 al 2002, no hubo un cambio significativo en la incidencia de cánceres folicular, medular o anaplásico, pero la incidencia de cáncer papilar se incrementó de 2.7 a 7.7 por 100,000, un incremento de 2.9 veces (95% IC 2.6-3.2).^{18, 19} Entre 1988 y el 2002, 49% del incremento consistió en cánceres papilares midiendo 1cm o menos.

El índice usual mujer a hombre es de 2.5:1, con la mayoría de las mujeres entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

Existen varias alteraciones y factores identificados en la patogénesis de esta neoplasia. La activación del receptor de tirosin quinasa (RET/PTC, TRK, MET), tanto por reordenamiento como por amplificación génica, parece ser específico para la transformación de células foliculares tiroideas en carcinoma papilar tiroideo.²⁰

Los genes quiméricos resultantes de reordenamientos del gen RET son referidos como RET/PCT y aquellos resultado del reordenamiento del gen NTRK1 como TRK. En adultos con carcinoma papilar esporádico aproximadamente 40% tienen reordenamientos de RET y cerca de 15% tienen reordenamientos de NTRK1.²⁰ La activación del reordenamiento del oncogen RET puede resultar de la exposición a altas dosis de radiación ionizante.

La incidencia reportada de reordenamiento del gen NTRK1 en carcinomas papilares esporádicos va de 5 a 25%, un valor similar a aquel en pacientes expuestos a radiación terapéutica.²¹ El oncogen MET (el cual codifica el receptor del factor de crecimiento del hepatocito) está amplificado y sobre-expresado en 70% de los carcinomas papilares y carcinomas poco diferenciados.²²

Las mutaciones puntuales somáticas en el gen BRAF pueden ser la mutación más común entre los cánceres papilares de tiroides. Este gen codifica una cinasa de serina/treonina

actuando en la vía de señalamiento de RAS-RAF-MEK-MAPK. En un reporte, las mutaciones de BRAF se encontraron en 219 de 500 casos (44%).

Puede haber una base genética para la susceptibilidad al cáncer papilar de tiroides. En un estudio, hubo un incremento en el riesgo de 10 veces de cáncer de tiroides en familiares de pacientes con cáncer tiroideo.²³ En un segundo reporte, el índice de incidencia estandarizada para cáncer papilar fue 3.21 con involucro de los padres, 6.24 con el involucro de un hermano y 11.19 para mujeres con involucro de una hermana.²⁴

La hepatitis crónica relacionada con virus de hepatitis C estuvo asociada con un incrementado riesgo de cáncer papilar de tiroides en un estudio de casos y controles (odds ratio 12.2).²⁵ Entre los pacientes con hepatitis C positiva, aquellos con cáncer tiroideo tuvieron mayor probabilidad de tener autoinmunidad tiroidea que aquellos sin cáncer tiroideo.

La mayoría de los pacientes con carcinomas papilares se presentan con un nódulo tiroideo solitario, y son por tanto descubiertos con biopsia por aspiración de aguja.

El patrón de crecimiento y comportamiento biológico del carcinoma papilar es variable:

Por un lado del espectro está el microcarcinoma común (formalmente llamado carcinoma papilar oculto), definido como un tumor <1 cm en diámetro. Estos microcarcinomas pueden ser encontrados en arriba del 50% de las glándulas tiroideas en autopsia. Esta elevada frecuencia, acoplado con la rareza de la detección clínica de carcinoma papilar, sugiere que la presencia de un foco simple de microcarcinoma en un espécimen de tiroidectomía es probablemente un hallazgo incidental sin importancia clínica.

En el otro lado del espectro, los carcinomas papilares pueden ser agresivos y metastatizar a través de canales linfáticos intratiroideos para formar tumores multifocales e involucrar ganglios linfáticos regionales. Al diagnóstico, las metástasis a ganglios linfáticos regionales, detectables clínicamente, son más comunes en niños (aproximadamente 50%) que en adultos.

Asociación entre hiperparatiroidismo renal y carcinoma papilar de tiroides

Se ha reportado una elevada incidencia de carcinoma no medular del tiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario,²⁶ pero la correlación entre hiperparatiroidismo renal (secundario y terciario) y carcinoma tiroideo se ha asociado menos frecuentemente. En general se piensa que los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos,²⁷ pero no es conocido si hay un incremento en el riesgo de carcinoma papilar de tiroides y pacientes con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo secundario o terciario. Varios reportes de casos²⁸ y series de casos²⁹ sugieren una asociación entre ambas condiciones, pero solo se han publicado pocos análisis a este respecto.^{29, 30, 31, 32, 33}

JUSTIFICACIÓN

El hiperparatiroidismo renal es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica que a menudo requiere tratamiento quirúrgico en nuestro país. Por su parte el cáncer papilar de tiroides es una neoplasia frecuente en la población general y existe evidencia de haber un riesgo incrementado en la población con insuficiencia renal crónica. No existen guías que indiquen si se deba indagar en la posibilidad de neoplasias tiroideas en este tipo de pacientes, sin embargo dada la asociación histórica entre ambas patologías es de interés esta asociación por varios motivos: 1. La atención de una neoplasia redundará en la calidad de vida de pacientes que de por sí ya tienen múltiples comorbilidades. 2. De existir alguna relación en el historial clínico, bioquímico o de gabinete, cambiaría el abordaje quirúrgico y seguimiento que se tendría que dar a estos pacientes, 3. Si existe alguna relación entre ambas patologías se justificaría estudios moleculares a futuro, 4. Finalmente, a nuestro saber, no existen publicaciones al respecto en población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe algún factor en común en la presentación concomitante de hiperparatiroidismo renal y carcinoma papilar de tiroides?

HIPOTESIS

El hallazgo de hiperparatiroidismo renal y cáncer papilar de tiroides es una asociación casual.

OBJETIVOS

Describir las características clínicas, bioquímicas y de gabinete de una serie de pacientes con hiperparatiroidismo renal y carcinoma papilar de tiroides concomitante.

Determinar si existe alguna diferencia en las características clínicas, bioquímicas o de gabinete entre los pacientes con hiperparatiroidismo renal y carcinoma papilar de tiroides simultáneo contra los que sólo padecen hiperparatiroidismo renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio y tamaño de la muestra

Nuestro universo de estudio es la población con insuficiencia renal crónica atendida en el Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, siendo la población de estudio pacientes atendidos en la Clínica de Metabolismo Mineral Óseo y la población blanco seis casos de pacientes identificados de febrero del 2004 a octubre del 2008 con hiperparatiroidismo secundario o terciario intervenidos de paratiroidectomía en los que se encontró carcinoma papilar de tiroides. Se obtuvieron controles con una relación 3:1, pareados para edad y sexo de pacientes con las mismas características, pero sin el hallazgo de la neoplasia tiroidea tras la paratiroidectomía.

Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 - Disposición del expediente clínico para el análisis del historial clínico, bioquímico y de gabinete.
 - Nivel de PTH > de 1000 pcg/ml.
 - Cualquier nivel de calcio sérico.
 - Cualquier nivel de fósforo sérico.
 - Cualquier nivel de fosfatasa alcalina.
- Criterios de exclusión:
 - Ninguno.
- Criterios de eliminación
 - Pacientes en los cuales el expediente clínico estuviera incompleto para la recolección de los datos requeridos para el análisis.

Análisis estadístico

Se usaron medidas de tendencia central, media y desviación estándar, para describir las variables numéricas continuas; se utilizó la prueba T de student para encontrar diferencias de medias entre los grupos de estudio, teniendo en cuenta que un valor de $P < 0.05$ representa diferencias estadísticamente significativas.

Se determinaron proporciones (porcentajes) para describir las variables dicotómicas y categóricas; se utilizó la prueba exacta de Fisher para encontrar diferencias estadísticamente significativas al analizar variables dicotómicas y la prueba de X^2 de Pearson para variables categóricas, teniendo en cuenta que un valor de $P < 0.05$ se consideró representativo de una diferencia estadísticamente significativa.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10 para el análisis de resultados.

RESULTADOS

Se analizaron seis casos con hiperparatiroidismo renal grave en quienes se encontró carcinoma papilar de tiroides cuando fueron intervenidos de paratiroidectomía y 18 controles en los que sólo halló hiperparatiroidismo. La media de edad de la población estudiada fue 40.46 ± 13.46 años de edad, de los cuales 13 fueron del sexo femenino (54.2%), se pueden observar los detalles por grupos, casos o controles, en los gráficos I y II.

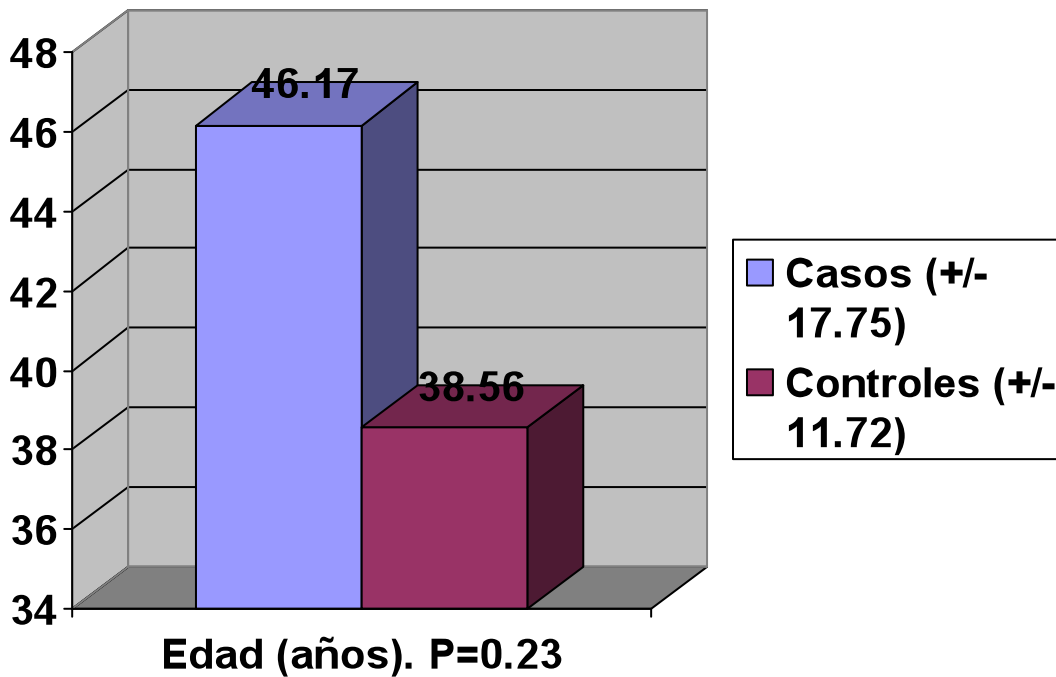


Grafico I. Edad media en años (\pm DE) en los grupos de estudio.

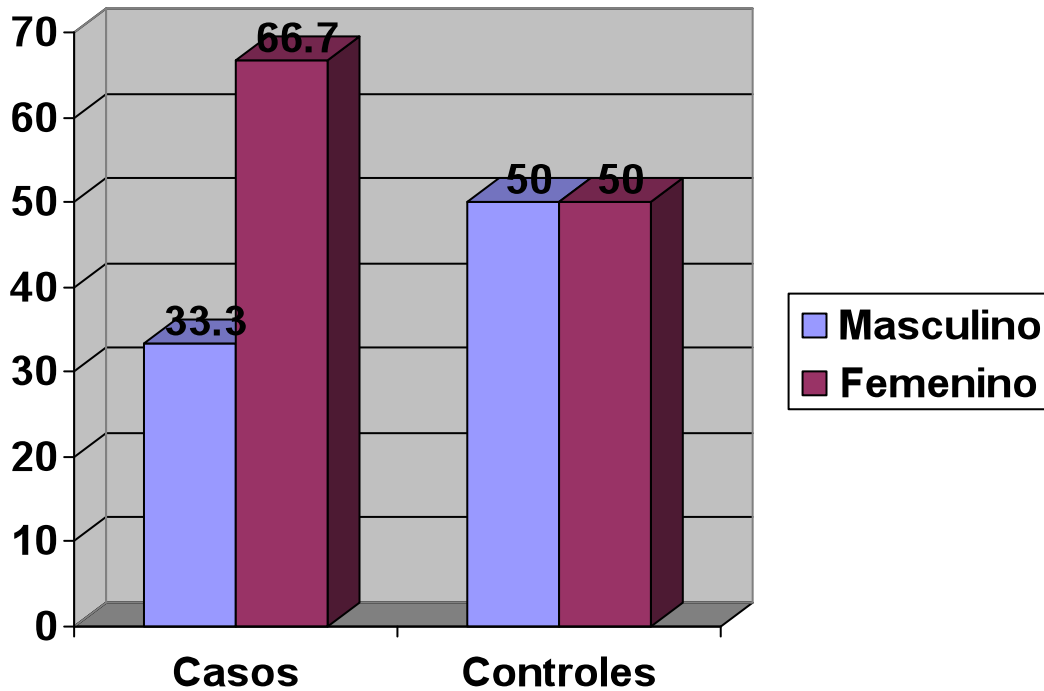


Grafico II. Proporción (%) de pacientes por sexo en los grupos de estudio.

Se presentan los resultados de los datos clínicos, estudios paraclínicos y reporte de patología de la población estudiada. Por último se refiere el número de pacientes de los casos que requirieron tratamiento adyuvante para el cáncer tiroideo.

Datos clínicos

Dentro de este rubro se obtuvieron datos relacionados con la etiología y evolución de la enfermedad renal (en años), el tipo de hiperparatiroidismo y el tiempo desde la detección hasta la paratiroidectomía (en meses), comorbilidad de importancia (a este respecto la diabetes mellitus e hipertensión fueron los únicos padecimientos crónico-degenerativos identificados), antecedentes heredo-familiares y personales de neoplasias, así como factores de riesgo conocidos para padecer cáncer (generales como tabaquismo y asociados específicamente para cáncer de tiroides como la radiación de cuello). Se muestran los datos del total de la población y desglosada por grupos de estudio en la siguiente tabla (I):

Tabla I. Datos clínicos.				
	Total (N=24)	Casos (N=6)	Controles (N=18)	Valor P
Etiología de la ER				P=0.27
No Determinada	18 (75%)	4 (66.7%)	14 (77.8%)	
Litiasis Renal	3 (12.5%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)	
Poliquistosis Renal	2 (8.3%)	0	2 (11.1%)	
Nefroangioesclerosis	1 (4.2%)	1 (16.7%)	0	
Evolución de la ER (años)	7.33 ± 5.31	10.67 ± 9	6.22 ± 3	P=0.07
Tipo de HPT				P=0.05
Secundario	22 (91.7%)	4 (66.7%)	18 (100%)	
Terciario	2 (8.3%)	2 (33.3%)	0	
Evolución del HPT (meses)	19 ± 14.36	28.17 ± 20.48	15.94 ± 10.78	P=0.07
Comorbilidad	(N=13)	(N=5)	(N=8)	
Diabetes mellitus	1 (4.2%)	1 (16.7%)	0	P=0.25
Hipertensión arterial	13 (54.2%)	5 (83.3%)	8 (44.4%)	P=0.16
A. H-F de neoplasia	1 (4.2%)	0	1 (5.6%)	P=1
A. P. de neoplasia maligna	0	0	0	*
Factores de riesgo para neoplasia				
Tabaquismo	8 (33.3%)	3 (50%)	5 (31.25%)	P=0.72
<5 años	4 (16.7%)	3 (50%)	1 (6.25%)	
5 a 10 años	1 (4.2%)	0	1 (6.25%)	
>10 años	3 (12.5%)	0	3 (18.75%)	
Radiación de cuello	0	0	0	*

ER=enfermedad renal, HPT=hiperparatiroidismo, A. H-F=antecedente heredo-familiar, A. P.=antecedente personal. *=no se puede aplicar estadístico exacto de Fisher pues no se encontraron casos. Los valores se expresan como numero total (%) en las variables dicotómicas y categóricas, o medias (± DE) en las variables numéricas continuas.

Estudios paraclínicos

Se recolectaron los valores de estudios bioquímicos comúnmente solicitados como parte del estudio del hiperparatiroidismo renal en todos los casos; se dispuso de pruebas de función tiroideo (TSH y T4 libre) en 3 casos y 4 controles. Se describen los hallazgos en cuanto a estudios de imagen solicitados en nuestro hospital como parte del estudio del hiperparatiroidismo renal. Se presentan los resultados en la tabla II:

	Total (N=24)	Casos (N=6)	Controles (N=18)	Valor P
Calcio (mg/mL)	10.27 ± 1.15	11.06 ± 0.38	10.01 ± 1.20	P=0.04
Fósforo (mg/mL)	7.78 ± 2.46	4.88 ± 1.77	8.75 ± 1.82	P=0.0001
PTH (pcg/mL)	1417 ± 509	1081 ± 707	1529 ± 387	P=0.06
Fosfatasa alcalina (UI/L)	340 ± 378	266 ± 246	365 ± 416	P=0.58
	(N=7)	(N=3)	(N=4)	
TSH (mIU/L)	2.99 ± 2.36	4.84 ± 2.39	1.61 ± 1.18	P=0.63
T4 libre (mcg/dL)	0.99 ± 0.22	1.17 ± 0.25	0.86 ± 6.62	P=0.06
US o TAC				
Aumento de PSD	4 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	P=1.0
Aumento de PSI	7 (29.2%)	2 (33.3%)	5 (27.8%)	P=1.0
Aumento PID	7 (29.2%)	1 (16.7%)	6 (33.3%)	P=0.62
Aumento de PII	8 (33.3%)	2 (33.3%)	6 (33.3%)	P=1.0
Afección tiroidea	4 (16.7%)	3 (50%)	1 (5.6%)	P=0.035
Tc99 sestamibi	(N=23)	(N=5)	(N=18)	
Positivo para PSD	6 (25%)	2 (40%)	4 (22.2%)	P=0.87
Positivo para PSI	5 (20.8%)	1 (20%)	4 (22.2%)	P=0.15
Positivo para PID	8 (33.3%)	2 (40%)	6 (33.3%)	P=0.12
Positivo para PII	11 (45.8%)	4 (80%)	7 (38.9%)	P=0.15
Positivo para PE	2 (8.3%)	0	2 (11.1%)	P=1.0

N=número de pacientes que contaron con el estudio, PTH=hormona paratiroidea, TSH=hormona estimulante de la tiroides, US=ultrasonido de cuello, TAC=tomografía axial computarizada, PSD=paratiroide superior derecha, PSI=paratiroide superior izquierda, PID=paratiroide inferior derecha, PII=paratiroide inferior izquierda, PE=paratiroide ectópica. Los valores se expresan como numero total (%) en las variables dicotómicas y categóricas, o medias (± DE) en las variables numéricas continuas.

En la tabla III se describen los hallazgos quirúrgicos, entre ellos, el tamaño de las glándulas paratiroides (reportado como multiplicación de sus dos diámetros mayores en centímetros), así como la sospecha de alguna alteración tiroidea y de ganglios linfáticos; finalmente, se describen los reportes histopatológicos.

Tabla III. Hallazgos quirúrgicos y reporte histopatológico.

	Total	Casos	Controles	Valor P
PSD (cm) (N=22)	1.41 ± 1.45	1.48 ± 0.77	1.38 ± 1.66	P=0.89
PSI (cm) (N=24)	1.50 ± 1.47	2.20 ± 1.33	1.26 ± 1.47	P=0.18
PID (cm) (N=24)	1.13 ± 1.32	0.96 ± 0.58	1.18 ± 1.50	P=0.73
PII (cm) (N=22)	1.21 ± 1.34	1.28 ± 0.99	1.19 ± 1.48	P=0.89
Afección tiroidea durante la cirugía	8 (33.3%)	6 (100%)	2 (11.1%)	P=0.0001
Sospecha de invasión a linfáticos	2 (8.3%)	2 (33.3%)	0	P=0.54
RHP paratiroides	(N=24)	(N=6)	(N=18)	
Hiperplasia difusa	12 (50%)	2 (33.3%)	10 (55.6%)	P=0.64
Hiperplasia nodular	12 (50%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)	P=0.64
RHP tiroides	(N=8)	(N=6)	(N=2)	
Carcinoma papilar de tiroides	1 (12.5%)	1 (16.7%)	*	*
Microcarcinoma papilar	5 (62.5%)	5 (83.3%)	*	*
Hiperplasia	1 (12.5%)	0	1 (50%)	*
Normal	1 (12.5%)	0	1 (50%)	*
RHP número de ganglios con metástasis (N=3)	1.83 ± 2.56	1.83 ± 2.56	*	*

PSD=paratiroide superior derecha, PSI=paratiroide superior izquierda, PID=paratiroide inferior derecha, PII=paratiroide inferior izquierda, RHP=reporte histopatológico. *=no se aplicó X² a RHP tiroides pues por definición los controles no padecieron cáncer tiroideo y no se encontró hiperplasia o tejido normal en los casos; tampoco se reportaron ganglios en los controles por lo que no aplica la prueba exacta de Fisher. Los valores se expresan como numero total (%) en las variables dicotómicas y categóricas, o medias (± DE) en las variables numéricas continuas.

Finalmente es relevante mencionar que cuatro (66.7%) de los seis casos recibieron tratamiento adyuvante con yodo 131.

No existieron resultados estadísticamente significativos al analizar los datos clínicos de este estudio.

Al aplicar la prueba T de student para estudios bioquímicos la media de calcio es de 11.06 ± 0.38 mg/dL para los casos y 10.01 ± 1.20 mg/dL en los controles, con una P=0.49. Para el fósforo la media en los casos es de 4.88 ± 1.77 mg/dL contra 8.75 ± 1.82 mg/dL en los controles, P=0.0001. La PTH tiende a ser menor en los casos, con una media de 1081 ± 707.61 pcg/mL contra 1529.44 ± 387.86 pcg/mL en los controles, sin embargo esta no es

estadísticamente significativa, con una $P=0.06$. Tampoco hay significancia estadística para los niveles de fosfatasa alcalina, TSH y T4 libre.

En cuanto a estudios de gabinete, se sospechó de una lesión tiroidea por US o TAC en el 50% de los casos, contra sólo 5.6% de los controles (un paciente), con una $P<0.05$. Dichos hallazgos fueron referidos en un caso como tumor dependiente de un lóbulo tiroideo por TAC, mientras que en los otros dos pacientes se mencionó un nódulo tiroideo cuando se analizó con US.

No existen resultados estadísticamente significativos al analizar los hallazgos durante la cirugía en cuanto al tamaño de las glándulas paratiroides. En cuanto a la glándula tiroidea, en el 100% de los casos hubo evidencia macroscópica de afección a este nivel durante la cirugía, lo cual sólo se presentó sólo en el 11.1% de los controles, lo que representa una $P=0.0001$.

La hiperplasia nodular de las paratiroides es más prevalente en los casos (66.7%, 4 de 6) que en los controles (44.4%, 8 de 18), sin embargo al aplicar el estadístico exacto de Fisher se obtiene una $P=0.64$.

Dado que las variables bioquímicas estadísticamente significativas tienen una explicación fisiológica obvia (véase discusión más adelante) y puesto que consideramos que el hecho de encontrar una lesión tiroidea sugestiva de cáncer por US o TAC no excluye a pacientes con esta patología y sin insuficiencia renal, no realizamos una regresión lineal.

DISCUSION

El hiperparatiroidismo asociado a enfermedad renal es una condición común y que confiere importante morbilidad en estos pacientes. Existe evidencia de que los pacientes con insuficiencia renal crónica cursan con factores de riesgo incrementados para ciertos tipos de cáncer, entre ellos se ha reportado el cáncer tiroideo. La primera asociación entre hiperparatiroidismo renal y cáncer no medular de tiroides fue un reporte de dos casos en 1985 por Linos DA, el cual concluye que esta asociación es coincidental, pero considera que se requiere mayor conocimiento ante la posibilidad de poder diagnosticar y tratar ambas patologías.

27

En el presente estudio retrospectivo se revisaron seis casos encontrados en nuestra población de pacientes con la asociación de hiperparatiroidismo renal y cáncer papilar de tiroides, comparándose con 18 pacientes (relación 3:1) a los que se intervino de paratiroidectomía pero no se encontró patología tiroidea.

De los hallazgos clínicos indagados no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los casos y los controles, de los cuales es de llamar la atención no haber encontrado diferencia significativa en cuanto a la evolución de la insuficiencia renal crónica, puesto que se ha reportado el número de años en diálisis como un factor de riesgo para el desarrollo de diversas neoplasias;¹³ por otro lado el tiempo con hiperparatiroidismo tampoco se asoció con el hecho de tener ambas patologías, lo cual pudiera hacer pensar que no existe alguna relación con un factor común para el desarrollo de estos padecimientos; en cuanto al tipo de hiperparatiroidismo, los únicos dos casos del tipo terciario fueron encontrados en los casos, pero tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa, esto es importante porque un paciente con este tipo de hiperparatiroidismo se considera de mayor evolución con esta patología. De los factores de riesgo específicos para padecer cáncer tiroideo como el antecedente de radiación de cuello, no fue encontrado en ningún paciente.

Entre los hallazgos con una diferencia estadísticamente significativa se encontró en los estudios bioquímicos un nivel mayor de calcio en los casos, sin embargo, hay que considerar varios puntos a este respecto: 1) el hecho de que dos de los casos se trataran de hiperparatiroidismo terciario (dos pacientes con trasplante renal) aumenta los valores de este electrolito, puesto que el perfil bioquímico es semejante al del hiperparatiroidismo primario, 2) no se conoce la carga consumida de calcio, ya sea por vía oral, asociada o no a consumo de calcitriol, o la cantidad de calcio en soluciones usadas en la terapia de reemplazo renal. El otro electrolito con una diferencia significativa fue el fósforo, sin embargo también se puede explicar esta diferencia por los dos casos con hiperparatiroidismo terciario, los cuales cursan con niveles bajos de este elemento. A nuestro conocimiento sólo existe el estudio de Miki H., en 1992, en el que se reporta una P significativa en cuanto a un parámetro bioquímico, este fue el nivel de PTH, siendo este más elevado en 3 casos con la asociación de hiperparatiroidismo secundario y cáncer tiroideo (un caso con cáncer papilar y dos con cáncer folicular) que en 8 pacientes que sólo tuvieron hiperparatiroidismo.³⁰

En cuanto a los estudios de gabinete es de llamar la atención que en el 50% de los casos se encontró una lesión tiroidea sospechosa, una bastante evidente por TAC, reportada como un tumor dependiente de un lóbulo tiroideo y las otras dos por US, referidas como nódulos tiroideos, lo cual ayudó en la decisión de extirpar tejido tiroideo durante la cirugía. Por otro lado, al momento del acto quirúrgico en todos los casos hubo evidencia de lesión tiroidea, contra sólo dos controles en los que se reportó tejido normal e hiperplasia. En base a esta evidencia es congruente recomendar que cualquier lesión identificada por estos medios haga que el cirujano busque intencionadamente lesiones durante la cirugía, y por otro lado, cualquier lesión tiroidea encontrada en la exploración de cuello debería ser llevada a estudio histopatológico.

En el estudio llevado a cabo por Burmeister Lynn A., y colaboradores en la Universidad de Pittsburgh, Pensilvania, se analizaron 824 pacientes con paratiroidectomía de 1975 a 1996, de los cuales encontraron la asociación de cáncer tiroideo con hiperparatiroidismo primario en 2.6% de los pacientes y con hiperparatiroidismo secundario o terciario en 3.2% de los casos

($P=0.55$).³¹ En nuestro estudio no se consideró la prevalencia de paratiroidectomía, pero consideramos que para analizar casos y controles una relación mayor a 3:1 pierde poder estadístico.

En uno de los estudios más recientes, publicado en el 2005 por Daniel Seehofer y colaboradores, se analizan 339 pacientes intervenidos de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo renal, encontrando 133 pacientes (39.2%) con cirugía paratiroidea y tiroidea simultánea; el cáncer papilar de tiroides fue encontrado en 8 de los 339 pacientes (2.4%) y el cáncer folicular sólo en un caso; por otro lado, analizaron la prevalencia del cáncer papilar de tiroides en estudios de autopsia Europeos, la cual tuvo un rango de 5 al 9%, por lo que creen que la asociación etiológica entre ambas patologías es poco probable.³⁴ En nuestro estudio, no disponemos de registros de autopsias para hacer esta comparación.

Se pueden considerar varios factores de riesgo para que los pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo tengan un riesgo mayor de padecer carcinoma de tiroides, de los principales, la incompetencia inmunológica que acompaña a la insuficiencia renal y se exacerba con hiperparatiroidismo,⁸ sin embargo, al igual que con estudios previos, nuestro análisis no ha encontrado alguna relación clínica o bioquímica entre ambas patologías, lo que sugiere una asociación casual de las mismas. En cuanto a la diferencia significativa de encontrar alguna alteración por TAC o US del tejido tiroideo, esto no sugiere alguna relación entre ambas patologías, dado que estos estudios podrían detectar crecimientos tiroideos en ausencia de patología paratiroidea.

La gran limitación del presente estudio, al igual que con estudios predecesores, es que la asociación de ambas patologías es infrecuente, por lo que es difícil establecer una causa común. En tanto continuemos en el camino de la incertidumbre sobre la asociación de estas patologías, sugerimos que a futuro se puedan hacer registros más rigurosos sobre los casos que se presentan en los diferentes hospitales de nuestra institución.

CONCLUSIONES

No existe diferencia clínica o bioquímica entre los pacientes con hiperparatiroidismo renal y cáncer papilar de tiroides concomitante, contra los que sólo padecen hiperparatiroidismo secundario.

Las alteraciones tiroideas encontradas por US o TAC (“tumor” o nódulos) deberían hacer que el cirujano busque intencionadamente este tejido para su estudio histopatológico, más aún, cualquier lesión tiroidea sospechosa durante la exploración de cuello tiene que ser resecada para su estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. De Boer I., Gorodetskaya I., Young B., Chi-yuan Hsu, and Chertow G. The Severity of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Insufficiency is GFR-Dependent, Race-Dependent, and Associated with Cardiovascular Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 2762 - 2769.
2. Drüeke T. Cell Biology of Parathyroid Gland Hyperplasia in Chronic Renal Failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11: 1141 - 1152.
3. Slatopolsky E., Brown A., and Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1999; 73(Suppl): S14 - S19.
4. Dusso AS. Nodular parathyroid growth: Role of vitamin D resistance. *Kidney Int.* 2002; 62: 1472 - 1473.
5. Tanaka, Fokuda, Naoka, Hiroyuki, Tominaga et al. Decreased 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor Density is Associated with a More Severe Form of Parathyroid Hyperplasia in Chronic Uremia Patients. *The J of Clin Invest.* 1993; 92: 1436 - 1443.
6. S. Afonso, J. C. Cigudosa, I. Santamaría, A. Otero, J. Menárguez y J. L. García Miranda. *Anomalías cromosómicas en el hiperparatiroidismo: utilidad de la hibridación genómica comparada en el estudio de las hiperplasias paratiroides*. NEFROLOGÍA. Vol. XXIII. Suplemento 2. 2003
7. Sandra Afonso, Iñigo Santamaría, Martín E. Guinsburg, Ana Otero Gomez, José Luís García Miranda, et al. Chromosomal aberrations, the consequence of refractory hyperparathyroidism: Its relationship with biochemical parameters. *Kidney Int., Vol. 63, Suppl. 85 (2003), pp. S32–S38.*
8. Vanholder R and de Smet R. Pathophysiologic Effects of Uremic Retention Solutes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10: 1815 - 1823.
9. Fukagawa M., Tominaga Y., Kitoaka M., Kakuta T., and Kurokawa K. Medical and surgical aspect of parathyroidectomy. *Kidney Int.*, 1999; 56: 65 - 69.
10. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease 42: (Suppl. 13), 2003.
11. Schömig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 2. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial. Transplant* 2000. 15: S 25 - S 29.
12. Feldenfel A. Considerations for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Renal Failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997, 8: 993 - 1004.
13. Matas A, Simmons R, Buselmeier TJ, et al. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975;19:883–886

-
14. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
 15. Polednak, AP. Trends in cancer incidence in Connecticut, 1935-1991. *Cancer* 1994; 74:2863.
 16. Ries, LAG, Eisner, MP, Kosary, CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. National Cancer Institute, Bethesda, MD, available at seer.cancer.gov/csr/1975_2002/.
 17. Mack, WJ, Preston-Martin, S. Epidemiology of thyroid cancer. In: *Thyroid Cancer*, Fagin, JA (Ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1998, p. 1.
 18. Davies, L, Welch, HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295:2164.
 19. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). SEER Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2005 Sub (1973-2003), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2006.
 20. Bongarzone, I, Vigneri, P, Mariani, L, et al. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathologic features. *Clin Cancer Res* 1998; 4:223.
 21. Bounacer, A, Schlumberger, M, Wicker, R, et al. Search for NTRK1 proto-oncogene rearrangements in human thyroid tumours originated after therapeutic radiation. *Br J Cancer* 2000; 82:308.
 22. Di Renzo, MF, Olivero, M, Ferro, S, et al. Overexpression of the c-MET/HGF receptor gene in human thyroid carcinomas. *Oncogene* 1992; 7:2549.
 23. Pal, T, Vogl, FD, Chappuis, PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5307.
 24. Hemminki, K, Eng, C, Chen, B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5747.
 25. Antonelli, A, Ferri, C, Fallahi, P, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid* 2007; 17:447.
 26. Fedorak I, Salti G, Fulton N, et al. Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: a continuing dilemma. *Am.Surg.* 1994;60:427-431.
 27. Linos DA, Ziroyannis PN. Secondary hyperparathyroidism and thyroid cancer. *Int. Surg.* 1985;70:263-264.
 28. Klyachkin ML, Sloan DA. Secondary hyperparathyroidism: evidence for an association with papillary thyroid cancer. *Am. Surg.* 2001;67:397-399.
 29. Inoue S, Azuma M, Hirabayashi T, et al. Studies on small thyroid carcinoma in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1986;62:1194-1202.
 30. Miki H, Oshimo K, Inoue H, et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Surg. Oncol.* 1992; 49:168-171.
 31. Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE, et al. Thyroid carcinoma
-

found at parathyroidectomy: association with primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Cancer* 1997;79:1611–1616.

32. Hatada T, Okada K, Ishii H, et al. Thyroid cancer in uremic patients. *Tumori* 1998;84:504–505.
 33. Pickard AL, Gridley G, Mellemkjaer L, et al. Hyperparathyroidism and subsequent cancer risk in Denmark. *Cancer* 2002;95:1611–1617.
 34. Daniel Seehofer, M.D., Nada Rayes, Ph.D., Jochen Klupp, Ph.D., Natascha C. Nuessler, Ph.D., Frank Ulrich, M.D. Prevalence of Thyroid Nodules and Carcinomas in Patients Operated on for Renal Hyperparathyroidism: Experience with 339 Consecutive Patients and Review of the Literature. *World J. Surg.* 29, 1180–1184 (2005).
-

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente:

Número de Seguridad Social:

DATOS CLINICOS	
• Edad	En años
• Sexo	Masculino/Femenino
• Etiología de la IRC	
○ Evolución con IRC	En años
• Comorbilidad y tiempo de evolución en años	- - -
• Tipo de hiperparatiroidismo	Secundario/Terciario
○ Evolución con HPT	En meses
• AHF de neoplasias	Sí/No. ¿Cuáles?
• APNP: exposición a carcinógenos	Sí/No. ¿Cuáles?
• APP: antecedente de neoplasia	Sí/No. ¿Cuáles?
• Fecha de la cirugía	
○ Hallazgos quirúrgicos	PSD PSI PID PII Tejido tiroideo Ganglios linfáticos
• Diagnóstico histopatológico	
○ Tejido paratiroideo	
○ Tejido tiroideo	
○ Ganglios linfáticos	
• Tratamiento para el cáncer tiroideo	
CARACTERÍSTICAS BIOQUIMICAS	
PTH intacta	En pcg/ml
Calcio	En mg/dL
Fósforo	En mg/dL
Fosfatasa alcalina	En UI/L
TSH	En mIU/L
T4L	En mcg/dL
CARACTERÍSTICAS DE GABINETE	
Ultrasonido de cuello o Tomografía	
Tecnesio 99 sesta-mibi	