



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E HISTOPATOLÓGICAS
DEL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

S-2011-3601-161

**PROYECTO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. EZEQUIEL GONZALO FLORES SANCHEZ

ASESORES:

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

DRA. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA

Correo electrónico: ezequielfl@yahoo.com





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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

ALUMNO:

Dr. Ezequiel Gonzalo Flores Sanchez.

Residente de 4º año Endocrinología. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

Dr. Moisés Mercado Atri.

Médico Internista y Endocrinólogo. Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR PRINCIPAL:

Dra. Victoria Mendoza Zubieta.

Médico Internista y Endocrinólogo. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESOR:

Dra. Claudia Ramírez Rentería.

Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

DRA. DIANA MENES DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. MOISES MERCADO ATRI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO
ASESOR RESPONSABLE
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA
MEDICO ADSCRITO
ASESOR RESPONSABLE
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DEDICATORIA

A los sastres y zapateros, mi familia incondicional.

A mi fiel compañera Mariela.

INDICE

RESUMEN	pg.1
ANTECEDENTES	pg.4
JUSTIFICACION	pg.13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	pg.13
OBJETIVO	pg.14
MATERIAL Y METODOS	pg.15
Tipo de Estudio	pg.15
Población	pg.15
Variables	pg.15
Criterios Inclusión/Exclusión	pg.19
METODOLOGÍA	pg.20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	pg.21
RECURSOS	pg.21
CONSIDERACIONES ÉTICAS	pg.21
RESULTADOS	pg.22
DISCUSION	pg.28
CONCLUSIONES	pg.29
BIBLIOGRAFÍA	pg.31
ANEXOS	pg.37

1. RESUMEN

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por sobreproducción de hormona paratiroidea (PTH), hipercalcemia, mayor resorción ósea y reabsorción renal de calcio y fosfaturia. El carcinoma de paratiroides (CP) es generalmente confundido con HPTP. Existen datos clínicos y laboratorio inespecíficos sugerentes de CP. Actualmente no existe referencia de un algoritmo diagnóstico definitivo. Se reporta masa palpable en el 50%, hipercalcemia >14mg/dl, PTH 10 veces su nivel normal, afección renal 32 al 84%, afección ósea con signos radiológicos en 44 a 91%, mayor riesgo de complicaciones; pancreatitis, anemia y otras asociadas a cifras elevadas de PTH y calcio. En reportes de Estados Unidos y Europa, la prevalencia es del 1% de casos con HPTP, 5% en Japón y países de occidente. El tratamiento definitivo es la resección quirúrgica en bloque por cirujanos expertos.

Objetivo General.: Comparar las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas entre el HPTP y el CP en nuestra población.

Material y métodos: Es un estudio retrospectivo transversal, comparativo entre HPTP y CP de los últimos 5 años en el Servicio de Endocrinología del HE UMAE CMN S XXI.

Metodología: De los expedientes clínicos se recabó las concentraciones de calcio, fósforo, paratohormona (PTH), fosfatas alcalina, depuración de creatinina, creatinina sérica, densitometría ósea, serie ósea radiográfica, pre y postquirúrgico, así como el diagnóstico histopatológico de los

pacientes con HPTP estudiados y tratados en el Servicio de Endocrinología de este hospital en los últimos 5 años. Se clasificó en dos grupos: pacientes con HPTP benigno (adenoma, hiperplasia) y pacientes con CP. Se comparó las características clínicas y bioquímicas entre HPTP benigno y el HPTP por CP. Se utilizó la prueba de X^2 , T de Student y Wilcoxon.

Resultados: 218 pacientes con HPTP, 75% con adenoma paratiroideo, 18% hiperplasia, 2% adenomas dobles y 4% con CP. El 53% con afección de las paratiroides inferiores El CP fue similar en hombres y mujeres($P=0.022$), con calcio sérico 14.2 mg/dL (12.5-16) $P<0.001$, PTH> a 10 veces el valor normal 940 pg/mL (410-1214) $P<0.001$, tamaño tumoral 4.0 cm (3.0-5.0) $P<0.001$, tumor palpable 100% $P<0.001$ comparado con HPTP. La afección renal fue mayor en el CP con creatinina sérica de 0.90 mg/dl (0.50-2.31) en HPTP y 1.65 mg/dl (0.40-3.46) en CP $P<0.012$. De los 8 pacientes con CP 5 curaron después de la primera resección quirúrgica, dos después de una segunda intervención y uno continúa con actividad tumoral.

Conclusión. La prevalencia de CP en nuestra serie es del 4%. Las características clínicas, bioquímicas e, histopatológicas es similar a las series reportadas en la bibliografía internacional. La sospecha clínica prequirúrgica es importante para el cirujano. La tasa de curación en nuestra serie fue del 62% a 5 años.

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela: Carrera: No. de cuenta:	FLORES SANCHEZ EZEQUIEL GONZALO 5540542084 / 56018094 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO MEDICINA / ENDOCRINOLOGIA 508710960
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	MENDOZA ZUBIETA VICTORIA
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Título: Subtítulo: No. de páginas: Año:	“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI” 36 PÁGINAS 2011

2. ANTECEDENTES.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por sobreproducción de hormona paratiroidea (PTH), produciendo niveles elevados de calcio sérico. El incremento de PTH, produce una mayor reabsorción renal de calcio, fosfaturia y aumento de síntesis de $1,24 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$, y la absorción intestinal de calcio, la PTH elevada en forma continua produce una mayor resorción ósea¹.

En la actualidad el HPTP se presenta como una enfermedad preponderante en adultos mayores, con una frecuencia de 4:1 (Femenino-Masculino), de la misma manera puede presentarse en adultos jóvenes y niños pero en menor frecuencia o asociados a MEN1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1)².

Antes de los 70s el HPTP era considerado como una enfermedad rara, con manifestaciones severas con afección renal y ósea. Gracias a la introducción de la medición sérica de calcio con analizadores de multicanales, cambió el abordaje y detección de esta patología. En 1975 la incidencia de HPTP se reportó de 100/100.000 por año, comparado con 15.8 en décadas anteriores. Esta forma de medición del calcio ha dado lugar a la detección de pacientes con hipercalcemia asintomática o moderadamente sintomática³.

El HPTP puede ser secundario a adenoma único (80-85%), carcinoma (<1%) o hiperplasia multiglandular (10-15%), pocos casos han sido reportados con producción de PTH paraneoplásica (la mayoría son por PTHrP, proteína relacionada con la PTH) por tumor no paratiroideo^{4,5}. El aumento de tamaño de las glándulas puede ser simétrico en el 50% de los casos y la distinción entre hiperplasia asimétrica y adenoma único es difícil. El peso de cada una de ellas puede variar

entre 150mg a más de 10g. Su organización histológica se describe de distribución con patrón difuso o nodular. La cantidad de grasa estromal está marcadamente disminuida, en algunos casos puede ser abundante (lipohiperplasia). Se puede encontrar focos quísticos con fibrosis y degradación de hemosiderina, especialmente en lesiones de mayor tamaño.

Inicialmente se sugirió que los adenomas eran proliferaciones policlonales basados en patrones de expresión de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, en estudios recientes se indica que estos adenomas son el resultado de la expansión clonal de una sola célula genéticamente alterada. Una alteración molecular implicada es la Cyclina D1 (CCND1)/PRAD oncogén (11q13). Este gen codifica la holoenzima 35-KDa que inactiva la proteína retinoblastoma por medio de fosforilación, promoviendo la progresión celular a través de la fase G1-S (del ciclo celular)^{6,7,8}. Los re-arreglos del gen CCND1, ya sea por amplificación, promotores o activación transcripcional llevan a la sobreexpresión de la proteína Ciclina D1, esta sobreexpresión se encuentra en 20 a 40% de estos adenomas. Otro gen que juega un rol importante en el desarrollo de adenomas paratiroides es el gen supresor de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1, 11q13(NEM1), la proteína producto de este gen, la menina (610 a.a.), interviene en la regulación transcripcional de JunD, otras proteínas adicionales Smad3 y NF-KB. La pérdida de heterogeneidad (loss of heterozygosity, LOH) de 11q13 se demostró en 25-40% de los adenomas (50% de estos casos son asociados a mutaciones homocigotas del gen MEN1)^{9,10,11}.

El carcinoma de paratiroides (CP) generalmente es confundido durante la evaluación preoperatoria con HPTP, ya sea por adenoma paratiroideo o hiperplasia^{12,13}. Existen datos clínicos y de laboratorio sugerentes de carcinoma, pero estos hallazgos no son específicos^{14,15}. Actualmente no existe referencia de algún algoritmo o estándar bien estructurado para su diagnóstico, pueden ser confundidos fácilmente por adenomas por estudios bioquímicos e imagen, e incluso se puede encontrar equivocaciones en los reportes histopatológicos¹⁶.

Una masa palpable en cuello ha sido reportada en el 50% de los pacientes con CP y menos del 1% en pacientes con HPTP^{17,18,19}.

Los niveles de calcio sérico mayores de 14mg/dl son comunes en el CP, en contraste con lo encontrado en el HPTP donde se reporta de 1 a 2mg/dL por encima de niveles normales (normal de 8.5-9.9 mg/dL)^{18,20,21}.

La PTH esta frecuentemente eleva de 2 a 10 veces sobre niveles normales (PTHi normal 10-65 pg/mL), teniendo en cuenta la elevación máxima de hasta 2 veces comúnmente observada en el HPTP^{18,20,21}.

La fosfatasa alcalina está también incrementada con en CP, comparada con adenomas e hiperplasia paratiroidea, este hallazgo es el resultado de mayor afectación ósea en el CP^{21,22}.

Curiosamente el CP tiene predilección por las glándulas paratiroideas inferiores^{23,24,25}.

La afección renal en el HPTP (nefrolitiasis, nefrocalcinosis o disminución del filtrado glomerular) se presenta en un 20%, en cambio en el CP es más frecuente, se reporta del 32 al 84% de los pacientes^{25,26}.

Los signos radiológicos secundarios a HPTP como la osteítis fibrosa quística (resorción ósea sub-perióstica, signo de sal y pimienta en huesos del cráneo), ausencia de lámina dura y osteopenia en columna vertebral, se reportan en 44 a 91% de pacientes con CP, contrastando con datos radiológicos específicos más leves y en menos del 10% en el HPTP^{17,25,26,27}.

Los pacientes con CP se encuentran con mucho más riesgo de desarrollar complicaciones, como pancreatitis, anemia y otras afectaciones orgánicas asociadas a cifras elevadas de PTH y calcio comparado con los pacientes que presentan adenoma o hiperplasia^{28,55}.

Ninguno de estos hallazgos es específico para el diagnóstico de CP. Por este motivo, un alta sospecha clínica del cuadro y la capacidad del cirujano experto en reconocer las características de malignidad durante el trans-operatorio son de fundamental importancia²⁸.

La apariencia del CP varia durante la resección quirúrgica, el adenoma paratiroideo tiene textura blanda, color rojo/café y no presenta adherencias a tejidos adyacentes^{23,26}. La descripción clásica del CP es de consistencia dura, tumor lobulado de textura fibrosa. Frecuentemente se encuentra adherido a tejidos vecinos, incluyendo a la glándula tiroidea, tejido muscular y nervio laríngeo recurrente^{17,24,25,27}. El nervio laríngeo recurrente debe ser sacrificado solo en caso de un tumor localmente agresivo. Existen muchos reportes de CP indistinguibles de adenoma de paratiroideo, con la realización del diagnóstico postquirúrgico por medio de análisis histopatológico^{27,28,29}.

Shantz y Castleman³⁰ establecieron criterios para el diagnóstico patológico de CP en 1973, incluye: presencia de capsula fibrosa o trabéculas fibrosas, arquitectura celular trabecular, presencia de figuras mitóticas e invasión capsular.

Mckeown et al³¹ mencionan que el pleomorfismo celular y la atipia no son marcadores de confianza de malignidad en tumores endocrinológicos. Stojadinovic et al³² describen características morfológicas de CP como: patrón de crecimiento trabecular, bandas fibrosas gruesas, invasión a músculo esquelético adyacente, invasión vascular con parte del tumor adherido a la pared del vaso sanguíneo e invasión capsular. Este estudio encontró invasión en el 92% de los pacientes,

invasión vascular en el 81% e invasión perineural en 19%. En su meta-análisis de CP, Obara et al³³ constataron que las bandas fibrosas son la característica más sensible para el diagnóstico histopatológico, donde el patrón de crecimiento trabecular, invasión capsular e invasión vascular tienen mayor especificidad. El tamaño del tumor no tiene un papel pronóstico³⁴.

Actualmente no existe un sistema de estadificación para la evaluación de CP.

El análisis del contenido nuclear demostró mayor contenido de ADN de patrón aneuploide en CP, comparado con adenoma paratiroideo. La presencia de ADN aneuploide en CP es un indicador de mal pronóstico^{33, 35}.

Con la tinción de inmunohistoquímica se han descrito muchas proteínas que se encuentran más comúnmente en especímenes de CP que en el adenoma paratiroideo^{32, 36, 37}.

El gen supresor de tumores HRPT2, codifica la proteína parafibromina, en forma normal regula la expresión de genes, la modificación de la cromatina y su interacción con la ciclina D1³⁸. El síndrome tumor mandibular-hiperparatiroidismo es causado por una mutación germinal con pérdida de función del HRPT2. Las últimas observaciones llevaron a los investigadores a considerar a la HRPT2 como una posible diana de mutaciones somáticas en los casos esporádicos (no familiares) de CP. Se han detectado mutaciones somáticas inactivadoras del gen HRPT2 en la mayoría de los carcinomas esporádicos de paratiroides. La detección de parafibromina por medio de inmunohistoquímica provee información diagnóstica en el carcinoma de paratiroides.

Estudios de medicina nuclear, incluyendo tecnecio-99 sestamibi y talio 201, han demostrado ser útiles en la localización de la mayoría de glándulas paratiroides hiperfuncionantes³⁸.

El ultrasonido también se ha utilizado para la identificación de este tipo de patologías, las características ultrasonográficas incluyen; la relación largo/ancho mayor de 1 en 94% de los pacientes, en contraste con 5% de pacientes con adenoma. El ultrasonido también puede indicar la apariencia lobulada y ecogenicidad heterogénea generalmente asociada a CP³⁹.

La determinación de densidad mineral ósea puede detectar anomalías esqueléticas, cuando se correlaciona a valores anormales de laboratorio como calcio, PTH y fosfatasa alcalina es de mucha ayuda para el diagnóstico diferencial entre de CP y adenoma⁴⁰.

En pacientes con sospecha de CP, la imagen de resonancia magnética con gadolinio y supresión grasa es útil para la identificación del tumor. Recientemente el PET ha sido descrito recientemente en la detección de tumores malignos^{27,41,42}.

El abordaje quirúrgico inicial ha evolucionado desde un procedimiento extremadamente agresivo con tiroidectomía ipsilateral, istmectomía, escisión de tejido muscular adyacente y resección de nervio laríngeo recurrente, si es que se encuentra involucrado, a un procedimiento de menor agresividad, llamado paratiroidectomía o resección en bloque de tejido paratiroideo, involucra la resección tejidos adyacentes afectados por el tumor^{43,44,45}.

En el registro SEER, 78.6% de los pacientes fueron sometidos a tiroidectomía simple, 12.5% a resección en bloque³, demostrándose que la resección en bloque se asocia a un mejor pronóstico.

La resección en bloque podría incluir el lóbulo tiroideo ipsilateral, paratraqueal alveolar y tejido linfático, timo o algunos músculos del cuello; en algunas instancias el nervio laríngeo

recurrente^{1,46,47}. Algunos, pero no todos los centros hospitalarios recomiendan la disección ipsilateral linfática. Es importante evitar la ruptura de la capsula del tumor para no producir implantaciones del tejido tumoral^{1, 48, 49, 50}.

Si el diagnóstico de CP es realizado en el post operatorio, muchos autores recomiendan la re-intervención completando la tiroidectomía total. Si se presenta un tumor de paratiroides con límites definidos (sin invasión tejido circundante), pero durante su estudio de patología se encuentra invasión de tejidos adyacentes, se recomienda la re-intervención para remover todo el tejido tumoral, no existe criterio patológico para distinguir un carcinoma con curso indolente de uno mucho más agresivo^{51,52}.

La terapia no quirúrgica para CP han sido desalentadora, por lo tanto la resección quirúrgica de metástasis a distancia (óseo y pulmón) ha sido realizada en algunas circunstancias, principalmente para desmasificación tumoral como terapia paliativa de la hipercalcemia^{51, 52}.

El manejo post-operatorio en pacientes con CP deberá incluir la monitorización cercana de la concentración de calcio sérico. Pacientes en los cuales el tumor es completamente removido podrían presentar síndrome de hueso hambriento, por lo tanto se requeriría calcio intravenoso y calcitriol oral. A medida que se repleta el requerimiento intraóseo de calcio los requerimientos de calcitriol y calcio oral disminuyen^{53,54,55}.

Pacientes con CP metastásico recurrente puede ser tratado quirúrgicamente. La resección de lesiones en cuello, pulmón e hígado podría llevar a paliar significativamente a la hipercalcemia.

De todas maneras, estas re-operaciones están asociadas a morbilidad substancial. Como por ejemplo, en una serie de 18 pacientes que se sometieron a 28 re-operaciones, la mayoría

presentó parálisis de nervio laríngeo recurrente, en 9 de 28 procedimientos (32%)⁵³. Los estudios de localización preoperatoria en la reintervención son recomendados para minimizar la morbilidad.

Aparentemente esta enfermedad sigue típicamente 1 de 3 rumbos; 1/3 de los pacientes están curados después de la cirugía, 1/3 recaen después de un prolongado tiempo libre de enfermedad, 1/3 experimenta una presentación corta y agresiva⁶⁴.

Aunque la mayoría de los pacientes con CP tienen hipercalcemia, algunos pacientes permanecen con calcio sérico normal, estos pacientes generalmente cuentan con una masa en el cuello. El CP no funcionante es raro, menos de 20 casos reportados⁴². En una revisión de 17 casos similares, los pacientes se diagnosticaron en etapas mucho más avanzadas, se observó una tendencia tumoral mucho más agresiva. La localización por frecuencia de metástasis incluye a nivel pulmonar, nódulos linfáticos cervicales, hígado y hueso⁴⁴. CP multiglandular es extremadamente raro⁴³.

Como se ha señalado, la frecuencia de recurrencia es alta, incluso posterior a una intervención quirúrgica exitosa⁶⁵. En un estudio, por ejemplo, entre 22 pacientes que tenían calcio sérico normal posterior a la cirugía, la recurrencia promedio fue de 1,5 a 10 años, 27, 82 y 91% respectivamente²⁰.

Cuando el tumor no es accesible para tratamiento el quirúrgico, el tratamiento se limita al control de la hipercalcemia con hiperhidratación, agentes calciomiméticos y bisfosfonatos intravenosos.

Los calciomiméticos son una conducta disponible para la disminución de la secreción de PTH al incrementar la sensibilidad del receptor sensor de calcio^{58,59}. Cinacalcet, Sensipar son

drogas calcimiméticas de larga acción aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de hiperparatiroidismo asociado a insuficiencia renal e hipercalcemia asociada con CP.

En un estudio abierto de 16 semanas con 29 pacientes con CP inoperable, se utilizó cinacalcet (dosis dependiente hasta alcanzar $< o = 10\text{mg/dl}$ o hasta 90mg vía oral 4 veces al día) reduciendo la concentración de calcio sérico exitosamente por al menos 1mg/dl en 61% de los pacientes. Los niveles de PTH promedio disminuyeron pero no significativamente. Efectos adversos comunes registrados (náuseas, vómito, cefalea, deshidratación) llevaron a la discontinuación del medicamento en 5 pacientes^{58,59}.

Otro estudio abierto para valoración de dosis en 10 pacientes con CP tratado por 2 a 16 semanas, resultando en 2 pacientes sin respuesta, 4 pacientes con disminución modesta ($1-1.5\text{ mg/dL}$), disminución marcada en 4 pacientes ($3.5-7\text{ mg/dL}$)⁶⁰.

Aunque el cinacalcet todavía no está probado para el HPTP, puede ser efectivo en la normalización de calcio sérico en estos pacientes.

El uso de bisfosfonatos como el pamidronato, aprobado por la FDA para tratamiento de hipercalcemia maligna, está reportada la mejoría de hipercalcemia en casos individuales de CP⁶¹.

62

Por lo tanto se predice que el bisfosfonato ácido zoledrónico, de mayor potencia que el pamidronato y está aprobado por la FDA, también sería efectivo para el tratamiento de hipercalcemia secundaria a CP⁶³, aunque esto todavía no ha sido documentado.

La quimioterapia y radioterapia como terapias adyuvantes han tenido pobres resultados en el tratamiento de CP, su uso debería ser considerado solo en pacientes que no son candidatos para cirugía con pobre control de la hipercalcemia^{1, 54,26}.

Radioterapia en general ha sido decepcionante. Sin embargo en una serie de 6 pacientes que recibieron radiación local posterior a la cirugía, ninguno tuvo recurrencia del cuadro durante el seguimiento de 5 años en promedio⁵⁶. En una serie de casos más grande, 26 pacientes con enfermedad invasiva local, se siguieron por un promedio de 7.9 años (rango de 2 a 21), solo uno de 6 pacientes se sometido a radioterapia adjunta tuvo recaída, comparado con 10 de 20 que no recibieron radioterapia⁵⁷. Existe 1 reporte de sobrevida a largo plazo (11 años) de 1 paciente con CP invasivo tratado con radioterapia⁵⁴.

Quimioterapia, dada la rareza de CP su uso ha sido difícil de evaluar sistemáticamente. Varios agentes, solos o combinados dieron resultados poco comunes. Un paciente con metástasis pulmonares que recibió dacarbazina, 5-fluorouracilo y ciclofosfamida respondió con normalización de calcio sérico por 13 meses²⁶.

Durante el estudio de pacientes en la Clínica de Metabolismo de Calcio y Hueso de nuestro hospital se han podido registrar aproximadamente a 250 pacientes. Con una gran proporción de los mismos con hipercalcemia asociada a HPTP. Por tratarse de un hospital de concentración, es posible que la frecuencia de casos de CP sea mayor a lo reportado en la literatura. La descripción de nuestra población conlleva importancia para mejorar tanto el seguimiento, tratamiento específico de cada caso y pronóstico como también disminuir la carga económica y social a la institución como al paciente.

3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HPTP puede presentarse como adenoma, hiperplasia o cáncer. La mayoría de los CP puede presentarse con similitud clínica y bioquímica a enfermedad paratiroidea benigna, por este motivo se plantea la dificultad diagnóstica de este cuadro. En reportes de Estados Unidos y Europa, el CP tiene una prevalencia del 1% de los pacientes con HPTP, y hasta el 5% en Japón y países de occidente⁶⁶.

El tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo es quirúrgico, en el cáncer de paratiroides el pronóstico mejora con la resección en bloque del tumor. Es importante distinguir los tumores benignos y malignos para programar la conducta quirúrgica más conveniente en cada caso. De esta manera una sospecha clínica prequirúrgica de CP podría asegurar el tratamiento exitoso y disminuir las complicaciones secundarias de una prolongada exposición a la hipercalcemia y al exceso de PTH, mejorando el pronóstico y la mortalidad de esta neoplasia.

En nuestro hospital en la Clínica de Paratiroides, tenemos una población grande de pacientes con diagnóstico de HPTP que nos puede ayudar a describir las características clínicas de esta enfermedad benigna y contrastar con las características clínicas del carcinoma paratiroideo así mismo analizar el comportamiento de esta patología en un hospital de tercer nivel de atención.

4. OBJETIVO GENERAL

Se comparó las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas entre el HPTP y el Carcinoma de Paratiroides en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, un hospital de tercer nivel de atención.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio:

Es un estudio retrospectivo transversal, comparativo entre pacientes con hiperparatiroidismo primario benigno, por adenomas o hiperplasia y pacientes con carcinoma de paratiroides.

4.2 Población de estudio:

Casos consecutivos de hiperparatiroidismo primario de los últimos 5 años del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN S XXI.

4.3 Variables:

- Sexo:
 - Escala de medición: nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: hombre / mujer.
 - Definición conceptual y operacional: sexo de asignación del sujeto.

- Edad al momento del diagnóstico:
 - Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: años.
 - Definición conceptual y operacional: edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del diagnóstico histopatológico.

- Tiempo de evolución de la enfermedad:

- Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: meses.
 - Definición conceptual y operacional: Tiempo en meses desde el diagnóstico de hiperparatiroidismo por medios bioquímicos y el diagnóstico histopatológico.
- Tamaño tumoral:
- Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: centímetros.
 - Definición conceptual y operacional: diámetro máximo del/los tumores en el reporte histopatológico final, medido en centímetros.
- Nivel de PTH al diagnóstico:
- Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: pg/mL.
 - Definición conceptual y operacional: concentraciones máximas de la hormona paratiroidea (PTH), intacta, medidas con un ensayo ultrasensible, al momento del diagnóstico del hiperparatiroidismo.
- Nivel de Calcio sérico al diagnóstico:
- Escala de medición: cuantitativa continúa.
 - Unidad de medición: mg/dL.
 - Definición conceptual y operacional: concentraciones máximas de los niveles de calcio al momento del diagnóstico del hiperparatiroidismo.
- Nivel de Fósforo sérico al diagnóstico:
- Escala de medición: cuantitativa continúa.

- Unidad de medición: mg/dL.
- Definición conceptual y operacional: concentraciones máximas de los niveles de fósforo al momento del diagnóstico del hiperparatiroidismo.

- Nivel de Fosfatasa alcalina sérica al diagnóstico:
 - Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: mg/dL.
 - Definición conceptual y operacional: concentraciones máximas de los niveles de fosfatasa alcalina medidas al momento del diagnóstico del hiperparatiroidismo.

- Masa palpable en cuello:
 - Escala de medición: nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: si/no.
 - Definición conceptual y operacional: presencia de nódulo o lesión palpable en cuello al momento de la evaluación inicial por el endocrinólogo.

- Insuficiencia renal:
 - Escala de medición: nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: si/no.
 - Definición conceptual y operacional: disminución en la velocidad de depuración de creatinina suficiente como para considerar la presencia de hiperparatiroidismo secundario o terciario, usualmente referido como Depuración de creatinina menor a 20 ml/min.

- Localización tumoral:
 - Escala de medición: nominal categórica.

- Unidad de medición: superior/inferior
 - Derecha/izquierda.
 - Definición conceptual y operacional: localización de la(s) tumoración(es) según el reporte de imagen, histopatología o cirugía registradas en el expediente del paciente. En caso de ser discordantes, se empleará preferentemente el criterio quirúrgico para definir la localización de la lesión extirpada.
- Datos de malignidad en imagen:
- Escala de medición: nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: si/no.
 - Definición conceptual y operacional: de acuerdo al reporte oficial de imagenología, evidencia de una tumoración potencialmente maligna por densidad aumentada, invasión a tejidos adyacentes, evidencia de lesiones probablemente metastásicas ganglionares o a distancia en cualquier estudio de imagen realizado y reportado en la unidad.
- Reporte histopatológico compatible con carcinoma de paratiroides:
- Escala de medición: nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: si/no.
 - Definición conceptual y operacional: ante la dificultad de realizar un estudio definitivo por patología en muchos casos de carcinoma, reporte histopatológico definitivo (presencia de capsula fibrosa o trabéculas fibrosas, arquitectura celular trabecular, presencia de figuras mitóticas e invasión capsular)
- Evidencia de recurrencia:
- Escala de medición: nominal dicotómica.

- Unidad de medición: si/no.
- Definición conceptual y operacional: por la posibilidad de que el carcinoma presente mayor frecuencia de recurrencias que los adenomas, se deberá definir si durante el seguimiento del paciente se reportó evidencia de recurrencia tumoral por medios bioquímicos, clínicos o de imagen.

6. CRITERIOS PARA EL ESTUDIO

6.1. Inclusión:

- 6.1.1. Pacientes derechohabientes del IMSS.
- 6.1.2. Mayores de 16 años de edad.
- 6.1.3. Que acudieron a evaluación por endocrinología en el Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI
- 6.1.4. Que contaron con expediente clínico completo (según datos requeridos por hoja de captura en anexos)
- 6.1.5. Que hayan sido operados en la unidad o se cuente con reporte histopatológico completo
- 6.1.6. Con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario por bioquímica

6.2. Exclusión:

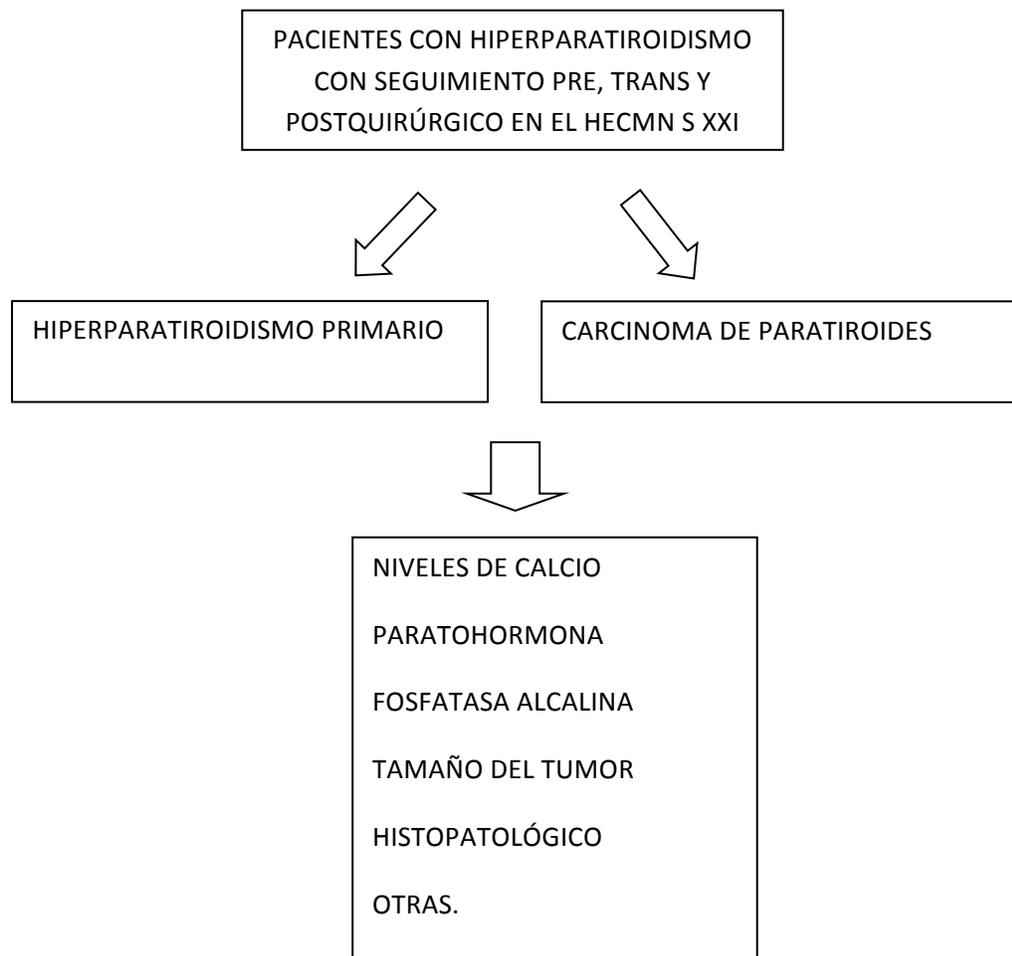
- 6.2.1. Se excluyeron los casos con expediente clínico incompleto
- 6.2.2. Pacientes que no hayan sido operados en la unidad o no cuenten con reporte histopatológico completo

6.2.3. Pacientes en los que el diagnóstico de carcinoma de paratiroides sea dudoso en el reporte histopatológico

6.2.4. Pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario o terciario

7. METODOLOGÍA.

Se revisaron las libretas de archivo del servicio de patología y endocrinología para la localización de los expedientes. Solicitamos en archivo clínico los expedientes para su revisión y de los que cumplieron los criterios de inclusión se tomó la información para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexo 1). Se llenó la hoja de vaciamiento de la información y en la base de datos para su análisis.



8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión dependiendo de la distribución de las variables. A las variables medidas con escala nominal, se determinó frecuencias absolutas y porcentajes. La significancia de las diferencias entre variables categóricas se determinó por la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates o con la prueba exacta de Fisher. A las variables medidas con escala cuantitativa con distribución normal previa determinación de sesgo y curtosis se calculó promedio y desviación estándar, caso contrario se expresó en mediana con rangos.

La contrastación de las diferencias se realizará mediante la comparación de promedios para muestras dependientes (t pareada) o prueba de Wilcoxon si la distribución no es normal. Se considerará como estadísticamente significativo el valor menor o igual a 0.05.

9. RECURSOS

Se contó con los recursos institucionales necesarios para realizar el proyecto de investigación.

8.1 Humanos. El residente de Endocrinología y el médico de Base de Endocrinología.

8.2 Materiales: Computadora con paquetería Office y base de datos SPSS., Hojas blancas, Fotocopias, Impresora, Lápices, plumas, expedientes físicos completos de los casos en archivo.

8.3 Económicos. No se requirió apoyo económico.

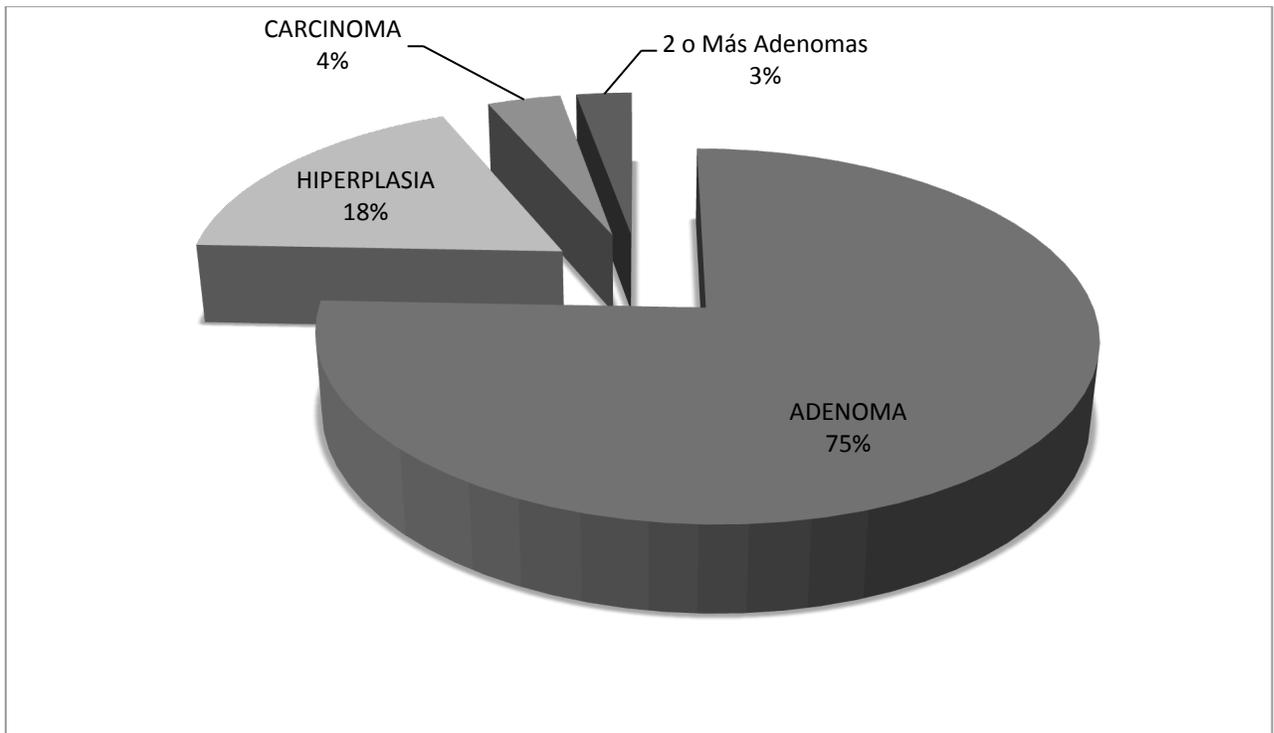
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por ser un estudio retrolectivo donde no se aplicó ninguna maniobra de intervención, no requirió carta de consentimiento informado. El protocolo fue presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki.

11. RESULTADOS

En nuestra serie, un total de 218 pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP), 210 se debió a enfermedad benigna, el 75% se debió a adenoma paratiroideo, el 18% a hiperplasia, el 2% por adenomas dobles. En 8 pacientes se debió a carcinoma de paratiroides, con una prevalencia de 4%. (figura1).

FIGURA 1. CAUSAS DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN LA SERIE DE 218 CASOS



La frecuencia de localización de la paratiroides afectada se muestra en la figura 2. En un 53% la localización fue en las paratiroides inferiores; 27 % inferior derecha y 26% inferior izquierda. En el 2% la localización fue ectópica.

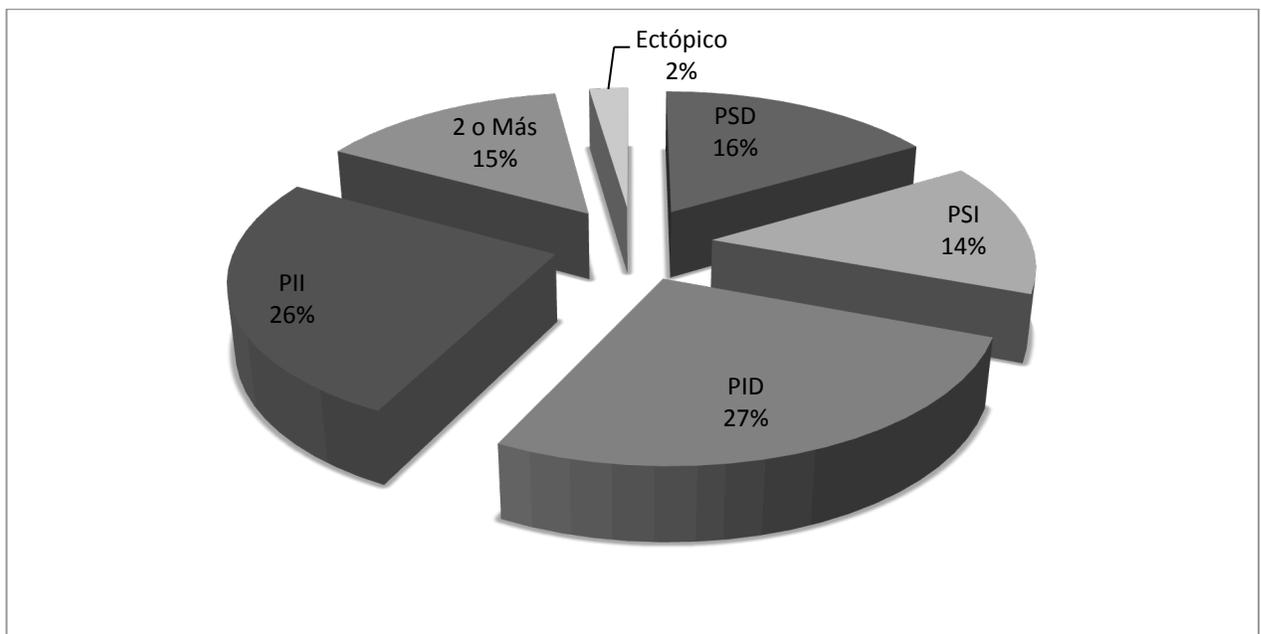
Las principales manifestaciones clínicas se muestran en la tabla 1. La edad de presentación no mostro diferencia significativa con las lesiones benignas comparadas con el

carcinoma de paratiroides. Las lesiones benignas fueron más frecuentes en la mujer y mientras que el carcinoma de paratiroides fue similar en hombres y mujeres ($P=0.022$).

Las concentraciones de calcio sérico fueron de 11.45mg/dL (9.0-21.2) en la enfermedad paratiroidea benigna y de 14.2 mg/dL (12.5-16) en el carcinoma de paratiroides $P<0.001$. Las concentraciones de PTH intacta fue de 183.5 pg/mL (33.4-4647) en la enfermedad paratiroidea benigna y más de 10 veces el valor normal, 940 pg/mL (410-1214) en el carcinoma de paratiroides $P<0.001$.

FIGURA 2. LOCALIZACIÓN DE LAS PARATIROIDES AFECTADAS

(HALLAZGO QUIRÚRGICO)



El tamaño tumoral fue de 2.0 cm (0.3-6.0) en la enfermedad paratiroidea benigna y de 4.0 cm (3.0-5.0) en el carcinoma de paratiroides $P<0.001$, el tumor fue palpable en el 100% de los casos de carcinoma y solo en el 14.3 % de las lesiones benignas $P<0.001$. La fosfatasa alcalina fue de 127 UI/l (1-1030) en la enfermedad paratiroidea benigna y de 299 UI/l(146-1400) en el carcinoma de

paratiroides $P < 0.04$, la Hb sérica fue de $13.8 \text{ g/dl} \pm 2.1$ en la enfermedad paratiroidea benigna y de $11.8 \text{ g/dl} \pm 1.36$ en el carcinoma de paratiroides $P < 0.0029$. La creatinina sérica fue de 0.90 mg/dl (0.50-2.31) en la enfermedad paratiroidea benigna y de 1.65 mg/dl (0.40-3.46) en el carcinoma de paratiroides $P < 0.012$. Otras variables como el fosforo sérico, glucosa y el IMC no mostró diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos.

Los síntomas y signos al momento del diagnóstico tanto en la enfermedad paratiroidea benigna como en el carcinoma de paratiroides se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS.

	HPTP Benigno n=210	HPTP Maligno n=8	P
Edad (años)	55 (19-84)	44 (24-76)	0.135
Género (H/M)	210 (14% / 85%)	8 (50% / 50%)	0.022
Tamaño Tumoral (cm)	2.0 (0.3-6.0)	4.0 (3.0-5.0)	0.001**
Tumor Palpable	14.3%	100%	0.001
Calcio sérico (mg/dl)	11.45 (9.0-21.2)	14.2 (12.5-16.0)	<0.001**
Fosforo sérico (mg/dl)	2.60 (1.50-4.70)	2.60 (1.70-3.40)	0.472
PTH i (pg/ml)	183.5 (33.4-4647)	940 (410-1214)	<0.001**
Calcio Urinario (g/24hrs)	290 (0.30-1050)	540 (80-994)	0.095
Glucemia (mg/dl)	98 (61-212)	91 (87-111)	0.241
Creatinina sérica (mg/dl)	0.90 (0.50-2.31)	1.65 (0.40-3.46)	0.012**
Hemoglobina (gr/dl)	13.8 ± 2.1	11.8 ± 1.36	0.029*
Fosfatasa alcalina (U/l)	127 (1-1030)	299 (146-1400)	0.041**
IMC	27 (17.8-45.5)	27.5 (0-28)	0.346

* Resultado expresado como media \pm desviación estándar con distribución normal de la variable.

** Resultado expresado como mediana (valores mínimo-máximo) con distribución no normal de la variable.

La enfermedad ósea severa caracterizada por osteodistrofia renal con severa resorción subperióstica y en forma característica con la presencia de tumores pardo (osteoclastomas), esto, se observó solo en el 1.4% en los pacientes con enfermedad paratiroidea benigna y hasta en el 75% de los pacientes con carcinoma de paratiroides aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La enfermedad renal con una depuración de creatinina < de 60 ml/24 H se observó en el 29% en la enfermedad ósea benigna y hasta en el 75% de los pacientes con carcinoma de paratiroides , aunque tampoco fue estadísticamente significativa. Así mismo se evaluó la presencia de hiperazoemia mediante la creatinina sérica como marcador de daño renal por la hipercalcemia, y se observó una mayor elevación en los pacientes con carcinoma de paratiroides 1.65 (0.40-3.46) Vs 0.90 mg/dL (0.50-2.31) en hiperparatiroidismo benigno (P< 0.012). La litiasis renal, la nefrocalcinosis, la osteoporosis y la pancreatitis no mostraron diferencia significativa en ambas entidades.

TABLA 2. SÍNTOMAS Y SIGNOS

	HPTP Benigno N=210	HPTP Maligno N=8	P
Litiasis Renal	55.2%	50%	0.770
Nefrocalcinosis	55%	50%	0.095
Enfermedad renal (depuración de creatinina <60 ml/24 H)*	29%	75%	0.085
Osteoporosis	42.5%	71.4%	0.309
Enfermedad ósea severa : tumores pardo	1.4%	30%	0.007
Gastritis	35.2%	62.5%	0.115
Pancreatitis	4%	1%	0.056

Resultado expresado como media \pm desviación estándar por distribución normal de la variable

**Valor expresado por estimación de depuración de creatinina por fórmula de Cockcroft-Gault.

Las complicaciones postquirúrgicas se muestran en la tabla 3. El síndrome de hueso hambriento se presentó en el 7% de los pacientes con enfermedad paratiroidea benigna y en el 37.5% del carcinoma paratiroidea $P < 0.19$.

El daño renal residual valorado por la creatinina sérica fue de 0.87 mg/dl (0.30-1.07) en el hiperparatiroidismo benigno, y de 1.70 mg/dl (0.80-2.79) en el carcinoma de paratiroides. El hipoparatiroidismo postquirúrgico se observó en el 31.7% de la enfermedad paratiroidea benigna y en el 75% del carcinoma $P < 0,039$. La lesión del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo transitorio no mostró diferencia significativa en ambos grupos.

TABLA 3. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

	HPTP Benigno N =210	HPTP Maligno N=8	P
Hueso Hambriento	7%	37.5%	0.019
Parálisis De Nervio Laríngeo Recurrente	0%	3%	0.309
Creatinina Postquirúrgica (mg/dl)	0.87 (0.30-1.07)	1.70 (0.80-2.79)	0.009**
Hipoparatiroidismo Transitorio	7%	25%	0.116
Hipoparatiroidismo Postquirúrgico Permanente	10%	25 %	0.39

En la tabla 4 podemos ver que los pacientes con carcinoma de paratiroides en nuestra serie se presentó en personas más jóvenes y afectó por igual a hombres y mujeres. Así mismo las paratiroides afectadas mostraron un mayor crecimiento tumoral y en todos los casos se demostró tumor palpable a la exploración física inicial. En el 50% de los pacientes la presentación del hiperparatiroidismo fue atípico con crisis paratiroidea en 4/8 calcios mayores de 14 mg/dL, y en un paciente con pancreatitis.

La enfermedad ósea fue característicamente más severa con osteoporosis en 7/8 pacientes, y en dos pacientes con severa resorción subperióstica (osteodistrofia renal) y la presencia de tumores pardo (osteoclastomas). Después del tratamiento quirúrgico en el 37,5 % presentaron síndrome de hueso hambriento (tabla 4), daño renal residual con creatinina de 1.70 mg/dL (0.80-2.79) y en 25 % de los pacientes con carcinoma de paratiroides presentaron hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente y un 3% presentó secuelas de lesión del nervio laríngeo recurrente.

En 5 de los 8 pacientes (62%) presentaron criterios de curación (calcio, fósforo y PTH normal) después de la primera resección quirúrgica, tres pacientes requirieron reintervenciones quirúrgicas por datos de actividad tumoral de los cuales dos se encuentran controlados y uno presenta actividad tumoral con metástasis locoregional (larínge y farínge) y está programado para radioterapia externa.

TABLA 4. CARACTERISTICAS DE LOS 8 PACIENTES CON CARCINOMA DE PARATIROIDES

No.	Edad	Sexo	Tamaño (cm)	Hallazgo Quirúrgico	Gastritis	Litiasis Renal	Tumor Pardo	Tumor Palpable	Pancreatitis	Calcio Sérico	Fosforo Sérico	PTH	Fosfatasa Alcalina	DMO
1	43	F	N/R	PID	No	No	No	Si	No	15.5	2.1	880	N/R	Osteoporosis
2	47	F	N/R	2 o Más Adenomas	Si	Si	Si	Si	No	15	1.7	410	299	Osteoporosis
3	76	F	3	PII	No	No	No	Si	No	12.8	3	573	N/R	Osteopenia
4	34	F	5	PID	Si	No	No	Si	Si	13.8	1.7	1198	N/R	Osteoporosis
5	24	M	N/R	PID	No	No	Si	Si	No	12.5	2.8	1200	1400	Osteoporosis
6	45	M	4	PID	Si	Si	No	Si	No	13.1	2.9	1214	N/R	Normal
7	67	M	3.5	PII	No	Si	No	Si	No	14.5	3.4	527	N/R	Osteoporosis
8	38	M	4	Ectópico	Si	Si	No	Si	No	16	2.4	1000	146	Osteoporosis

12. DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo primario es causado principalmente por un adenoma de paratiroides, seguido de la hiperplasia, adenoma doble y rara vez por un carcinoma. En nuestra serie de los 218 pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP), 210 se debió a enfermedad benigna, el 75% se debió a adenoma paratiroideo, el 18% a hiperplasia, el 2% por adenomas dobles. Ocho pacientes presentaron carcinoma de paratiroides, con una prevalencia de 4%, es una prevalencia más elevada que en otras series, muy probablemente por tratarse de un centro de referencia.

Dentro de las características clínicas del carcinoma de paratiroides, se menciona que es más frecuente entre los 40 a 50 años de edad, en nuestra serie fue de 46 años (24 a 76). El hiperparatiroidismo primario es más frecuente en la mujer con una proporción de 3:1, el carcinoma de paratiroides afecta por igual a ambos sexos. En nuestra serie esta característica coincide con la literatura internacional.

En cuanto a las características bioquímicas se ha reportado que los niveles de calcio sérico son generalmente mayores de 14mg/dl en el CP, en contraste con lo encontrado en el HPTP donde se reporta de 1 a 2 mg/dL por encima de niveles normales^{18,20}. Así mismo las concentraciones de PTH en el HPTP rara vez sobrepasa de 2 a 3 veces el nivel normal, mientras que en el carcinoma de paratiroides frecuentemente esta eleva de 2 a 10 veces el nivel normal^{20,21}. Otra característica reportada en la literatura en la elevación de la fosfatasa alcalina, está incrementada con en CP, comparada con el HPTP, este hallazgo es el resultado de una mayor afectación ósea en el CP^{21,22}. En nuestra serie, la media de calcio fue de 14.2 mg/dL, de PTH de 940 pg/ml y la fosfatasa alcalina de 299 UI/L, coincide con lo reportado en otras series.

En nuestra serie las principales manifestaciones clínicas de carcinoma de paratiroides fueron: tumor palpable en el 100% de los casos, el tamaño tumoral de 4 cm en su diámetro mayor, así como una mayor afección ósea y renal. La presentación inicial con crisis hipercalcémica (calcio > 14 mg/dL) fue en 5/8 pacientes y en uno con pancreatitis, esto coincide con lo reportado. El HPTP por CP tiene una presentación inicial con datos clínicos severos, asociados a los niveles elevados de calcio y PTH. La afección renal y ósea es mucho más frecuente en el CP, el daño residual de la función renal puede persistir después del tratamiento quirúrgico y es frecuente el síndrome de hueso hambriento en estos pacientes.

En nuestra serie no encontramos diferencia significativa en el grado de afección de la función renal, presencia de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. El HPTP atípico se puede presentar con cuadros clínicos severos de pancreatitis, en nuestra serie la pancreatitis aguda se encontró en el 4% de los pacientes con HPTP benigno y en el 1% en HPTP maligno.

El tratamiento definitivo del HPTP es quirúrgico. La resección quirúrgica en bloque incluyendo el lóbulo tiroideo ipsilateral, y exploración de compartimentos ganglionares tienen los mejores índices de curación. En algunos casos invasivos se recomienda timectomía, resección de músculos del cuello; y del nervio laríngeo recurrente^{1, 46, 47}. Es importante evitar la ruptura de la capsula del tumor para no producir implantaciones del tejido tumoral, para esto es fundamental el tratamiento por cirujanos expertos.^{1, 48, 49, 50}

En cuanto a las complicaciones postquirúrgicas en nuestra serie fueron mucho más frecuentes en el HPTP maligno, con hueso hambriento 37.7%, parálisis de nervio laríngeo recurrente 3%, hipoparatiroidismo transitorio y permanente en 25% respectivamente.

12. CONCLUSIONES

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia poco frecuentes, en nuestra serie de hiperparatiroidismo primario se presentó con una prevalencia del 4%, consideramos que esta prevalencia es mayor por tratarse de un hospital de concentración. Las características clínicas, bioquímicas e, histopatológicas es similar a las series reportadas en la bibliografía internacional. La sospecha clínica prequirúrgica es importante para el cirujano. El tratamiento quirúrgico por un cirujano experto en cirugía de cuello con la resección en bloque incluyendo la hemitiroidectomía ipsilateral con disección ipsilateral de los ganglios linfáticos tiene una mejor tasa de curación. La tasa de curación en nuestra serie es del 62% a 5 años.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Obara, T, Fujimoto, Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review. *World J Surg* 1991; 15:738.
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. 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.
4. Carpten, JD, Robbins, CM, Villablanca, A, Forsberg, L. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002; 32:676.
5. Howell, VM, Haven, CJ, Kahnoski, K, Khoo, SK. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumors. *J Med Genet* 2003; 40:657.
6. Shattuck, TM, Valimaki, 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.
7. Simonds, WF et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* 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. Krebs, LJ, Shattuck, TM, Arnold, A. HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J ClinEndocrinolMetab* 2005; 90:5015.
10. Rubin, MR, Silverberg, SJ. Editorial: HRPT2 in parathyroid cancer: a piece of the puzzle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5505.

11. 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.
12. 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.
13. Cryns, VL, Rubio, MP, Thor, AD, et al. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J ClinEndocrinolMetab* 1994; 78:1320.
14. Shattuck, TM, Kim, TS, Costa, J, et al. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2003; 59:180.
15. Haven, CJ, van Puijbroek, M, Tan, MH, et al. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:370.
16. Okamoto T, Iihara M, Obara T, et al. Parathyroid carcinoma: diagnosis, etiology, treatment. *World J Surg* 2009.
17. Fujimoto Y, Obara T. How to recognize and treat parathyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1987;67:343–57.
18. Cordeiro A, Montenegro F, Kulcsar M, et al. Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 1998;175:525.
19. Levin K, Galante M, Clark O. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 1987;101:647–60.
20. Wynne A, Heerden J, Carney A, et al. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine* 1992;71:197–205.
21. Chen Q, Kaji H, Nomura R, et al. Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2003;50:527–34.
22. Silverberg S, Shane E, Jacobs J, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990;89:327–34.
23. Holmes E, Morton D, Ketcham A. Parathyroid carcinoma: a collective review. *Ann Surg* 1969;169:631–40.

24. Chon K, Siverman M, Corrado J, et al. Parathyroid carcinoma: the Lahey Clinic experience. *Surgery* 1985;98:1095–100.
25. Flye MW, Brennan MF. Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981;193:425–35.
26. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485–93.
27. Snell S, Gaar E, Stevens S, et al. Parathyroid cancer, a continued diagnostic and therapeutic dilemma: report of four cases and review of the literature. *Am Surg* 2003;69:711–8.
28. Schoretsantis G, Daskalakis M, Melissas J, et al. Parathyroid carcinoma: clinical presentation and management. *Am J Otol* 2009;30:277–80.
29. Favia G, Lumachi F, Polistina F, et al. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 1998;22:1225–30.
30. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973;31:600–5.
31. McKeown P, McGarity W, Sewell C. Carcinoma of the parathyroid gland: is it over diagnosed? A report of three cases. *Am J Surg* 1984;147:292–7.
32. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, et al. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol* 2003;34:54–64.
33. Obara T, Fujimato Y, Hivayama A, et al. Flow cytometric DNA analysis of parathyroid tumors with special reference to its diagnostic and prognostic value in parathyroid carcinoma. *Cancer* 1990;65:1789–93.
34. Hundahl S, Fleming I, Fremgen A, et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the US between 1985–1995, a national cancer data base report. *Cancer* 1999;86:538–44.
35. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 1992;16:724–31.
36. Abbona G, Papotti M, Gasparri G, et al. Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunostaining. *Hum Pathol* 1995;26:135–8.

37. Cetani F, Pardi E, Viacava P, et al. A reappraisal of the Rb1 gene abnormalities in the diagnosis of parathyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2004;60:99.
38. Kebebew E, Arici C, Duh Q, et al. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001;136:878–85.
39. Hara H, Igarahi A, Yano Y, et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J* 2001;48:213–7.
40. Chen Q, Kaji H, Nomura R, et al. Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2003;50:527–34.
41. Weber A, Randolph G, Aksoy F. The thyroid and parathyroid glands: CT and MR imaging and correlation with pathology and clinic. *Radiol Clin North Am* 2000;38: 1105–29.
42. Messerer, CL, Bugis, SP, Baliski, C, Wiseman, SM. Normocalcemic parathyroid carcinoma: an unusual clinical presentation. *World J SurgOncol* 2006; 4:10.
43. Sahasranam, P, Tran, MT, Mohamed, H, Friedman, TC. Multiglandular parathyroid carcinoma: a case report and brief review. *South Med J* 2007; 100:841.
44. Yamamoto, T, Matsumura, A. Comment on "Clinical review 122: Parathyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5091.
45. Holmes, EC, Morton, DL, Ketcham, AS. Parathyroid carcinoma: A collective review. *Ann Surg* 1969; 169:631.
46. Shane, E, Bilezikian, JP. Parathyroid carcinoma: A review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982; 3:218.
47. Holmes, EC, Morton, DL, Ketcham, AS. Parathyroid carcinoma: A collective review. *Ann Surg* 1969; 169:631.
48. Wang, CA, Gaz, RD. Natural history of parathyroid carcinoma. Diagnosis, treatment, and results. *Am J Surg* 1985; 149:522.
49. Sandelin, K, Thompson, NW, Bondeson, L. Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management. *Surgery* 1991; 110:978.

50. Sandelin, K, Auer, G, Bondeson, L, Grimelius, L. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 1992; 16:724.
51. Flye, MW, Brennan, MF. Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981; 193:425.
52. Obara, T, Okamoto, T, Ito, Y, et al. Surgical and medical management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma. *Surgery* 1993; 114:1040.
53. Kebebew, E, Arici, C, Duh, QY, Clark, OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:878.
54. Wynne, AG, vanHeerden, J, Carney, JA, Fitzpatrick, LA. Parathyroid carcinoma: Clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine* 1992; 71:197.
55. Shane E. Clinical Review 122: Parathyroid Carcinoma. *JCE & M* 2001;86:2.
56. Chow, E, Tsang, RW, Brierley, JD, et al. Parathyroid carcinoma — the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:569.
57. Busaidy, NL, Jimenez, C, Habra, MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004; 26:716.
58. Collins, M, Skarulis, MC, Bilezikian, JP, et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J ClinEndocrinolMetab* 1998; 83:1083.
59. Silverberg, SJ, Rubin, MR, Faiman, C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J ClinEndocrinolMetab* 2007; 92:3803.
60. Information on Sensipar • (cinacalcet HCl) Tablets. www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21688_Sensipar_ibl.pdf (Accessed 4/15/06).
61. 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

62. Newrick, PG, Braatvedt, GD, Webb, AJ, et al. Prolonged remission of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma with pamidronate. *Postgrad Med J* 1994; 70:231.
63. 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.
64. Hoelting, T, Weber, T, Werner, J, Herfarth, C. Surgical treatment of parathyroid carcinoma (Review). *Oncol Rep* 2001; 8:931.
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. Chen, Q, Kaji, H, Nomura, R, Sowa, H, et al. Trial To Predict Malignancy of Affected Parathyroid Glands in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Journal* 2003, 50(5), 527-534.

14. ANEXOS (ANEXO 1)

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



1	HIPERPARATIROIDISMO 1RIO	
2	CARCINOMA DE PARATIROIDES	

NOMBRE:	EDAD:	FOLIO RHP
FILIACIÓN:	SEXO: (M) (F)	
TELEFONO:	FECHA :	

AHF

ENF.TIROIDEA PREVIA:	OTROS:
CÁNCER:	

APP

DM:	
HTA:	
CARDIOPATIA:	
HEPATOPATIA:	
IRC:	

EF

PESO:	FC:	TA:	IMC:	CIRC.ABD:
-------	-----	-----	------	-----------

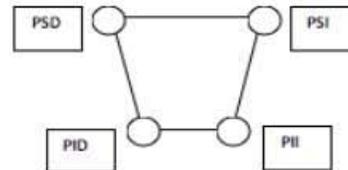
PA

1	GASTRITIS: (S) (N)	3	TUMOR PALPABLE (S) (N)	5	OSTEODISTROFIA RENAL (S) (N)	6	TUMOR PARDOS (S) (N)
2	LITIASIS RENAL: (S) (N)	4	PANCREATITIS (S) (N)	5.1	SI (S): (CRANEO [] / FALANGES [] / 1/3 DISTAL CLAVICULAS []		

ESTUDIOS DE LOCALIZACIÓN

99mTc-MIBI

1	FECHA:	
1.2	ECTOPICO/LOCALIZAC:	



USG

1	FECHA:	2	PSD []	3	PSI []	4	PID []	5	PII []	6	ECTÓPICO [] DONDE:
---	--------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------------------

CIRUGIA

LOCALIZACIÓN:	TAMAÑO DE LA LESIÓN:	FECHA:
ADENOMA: ÚNICO [] DOBLE [] HIPERPLASIA []	CARCINOMA []	

COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS

1	PARALISIS CUERDA BUCAL (s) (n)	3	SD.HUESO HAMBRIENTO (s) (n)	3.2	CALCITRIOL dosis (s) (n)
2	HIPOCALCEMIA TRANSITORIA (s) (n)	3.1	CARB.CALCIO dosis (s) (n)	3.3	VALMETROL dosis (s) (n)

ESTUDIOS PREQUIRÚRGICOS

PTH	Calcio	Fósf.	Calcio Urin.	25OH D3	F. Alc.	DMO	Glucos	Creat	Hemogl.	C-HDL	C-LDL	Triglic.

ESTUDIOS 3 MESES POSTQUIRÚRGICO

PTH	Calcio	Fósf.	Calcio Urin.	25OH D3	F. Alc.	DMO	Glucos	Creat	Hemogl.	C-HDL	C-LDL	Triglic.