



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS
ASOCIADAS AL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN POBLACIÓN DE HE
CMN SXXI, IMSS**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. BRENDA STEPHANY RAMÍREZ LEYVA

TUTORES:
M. C. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA
M. C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. A AGOSTO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

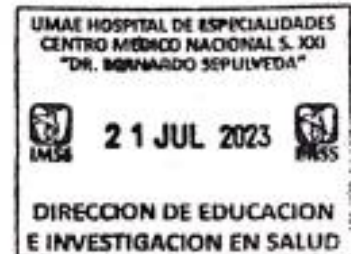
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS ASOCIADAS
AL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN POBLACIÓN DE HE CMN SXXI, IMSS**



DOCTORA

M. C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

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



DOCTORA

M. C. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION DE MEDICINA INTERNA



DOCTOR

M. C. BALDOMERO GONZALEZ VIRILA

TUTOR PRINCIPAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION DE ENDOCRINOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

1. Datos del alumno	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/especialidad No. De cuenta Correo electrónico Matricula	Ramírez Leyva Brenda Stephany 7444775813 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de medicina Medicina interna 520232051 brenda.ramírez.leyva@gmail.com 97385397
2. Datos de los asesores	
Investigador principal: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matricula	González Virla Baldomero José Gregorio baldogonzal@hotmail.com 99375194 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Jefe del servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc, 330, cuarto piso, CDMX, CP 06700, Tel. 56276900 ext. 21551
Investigadores asociados: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matricula	Vargas Ortega Guadalupe gvargas_ortega@hotmail.com 99379784 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Jefe de división de medicina, Av. Cuauhtémoc, 330, segundo piso, CDMX, CP 06700, Tel. 56276900 ext. 21551
3. Datos de la tesis	
Titulo No. de páginas Año Numero de registro	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS ASOCIADAS AL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN POBLACIÓN DE HE CMN SIGLO XXI, IMSS. 36 2023 R-2023-3601-058

DICTAMEN DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE ADMINISTRACIÓN DE FARMACIA Y QUÍMICA, CENTRO MÉDICO NACIONAL ESCUELA 140

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro COMIDÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017002**

FECHA **Jueves, 23 de marzo de 2023**

M.C. Baldomero Jose Gregorio Gonzalez Virla

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS ASOCIADAS AL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN POBLACIÓN DE HE CMN XXXI, IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-058

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Presidenta del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

GUADALUPE VARGAS ORTEGA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Ma. Magdalena Leyva Jacinto y Fernando Ramírez Ramírez por su amor y apoyo incondicional, a pesar de todas las dificultades, siempre juntos en cada etapa de mi crecimiento tanto personal como profesional, siendo mis pilares, brindándome todas las oportunidades para lograr mis metas. Mis logros son los suyos.

A mis hermanos Fernando Antonio Ramírez Leyva y Marlene Ramírez Leyva quienes me acompañaron y apoyaron aún sin pedírselos y de forma desinteresada cuando más los necesitaba.

A mi novio David Abraham Bernés Torres quien ha estado junto a mí, apoyándome en mi camino profesional, aconsejándome, alentándome a esforzarme y crecer como persona y compartiendo conmigo el amor por esta carrera.

A mi tutor, el Dr. Baldomero González Virla quien me ayudo a seguir y culminar esta investigación, de forma profesional, paciente y comprensiva, haciéndome tiempo entre su día a día.

Y, por último, brindo un agradecimiento a todos mis maestros, los cuales participaron en mi preparación profesional, gracias a sus enseñanzas.

INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	13
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	14
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVO SECUNDARIO	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
DISEÑO DEL ESTUDIO:.....	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN	15
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	16
METODOLOGÍA	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
FACTIBILIDAD.....	20
ASPECTOS ÉTICOS	20
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
BIBLIOGRAFIA.....	33
ANEXOS	34

RESUMEN

Título: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS ASOCIADAS AL CARCINOMA DE PARATIROIDES EN POBLACIÓN DE HE CMN SXXI, IMSS.

Antecedentes: El carcinoma de paratiroides (CP) es una neoplasia endocrina rara, cuyo diagnóstico oportuno aumenta la esperanza de vida de los pacientes, sin embargo, se cuenta con pocos miles de casos informados, por lo que hay discrepancias con respecto a diversos aspectos de esta enfermedad, siendo necesario realizar grandes estudios prospectivos y ensayos para comprender mejor la patología y mejorar los protocolos de manejo. En nuestra población no existen estudios para identificar las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas más frecuentes asociadas a dicho padecimiento.

Objetivo: Determinar la asociación que existe entre las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas y la presencia de carcinoma de paratiroides en una cohorte de pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles en donde se incluyeron 12 pacientes con HPTP pareados por género, en seguimiento por la clínica de metabolismo mineral óseo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Se recabaron datos del expediente clínico sobre la presencia de CP y las variables relacionadas. Con dichos datos, se realizó la base de datos y su análisis estadístico con programas STATA v.21 y SPSS v.13

Resultados. Se incluyeron 12 pacientes con diagnóstico de HPTP de los cuales 3 presentaron CP, 3 hiperplasia y 6 con adenoma. Los resultados obtenidos demuestran que de las características clínicas de los pacientes que se relacionan con CP fue el tumor palpable en cuello, encontrándose en el 100% de los pacientes de este grupo ($p=0.001$).

En cuanto a las características bioquímicas, se encontraron mayores concentraciones de calcio sérico (media 14.9 ± 1.9 , $p=0.0008$), fosfatasa alcalina (media 261 ± 97.2 , $p=0.0048$) y siendo la media de PTH intacta más de 10 veces el valor normal (856.5 ± 415.9 , $p=0.0023$) en el grupo de pacientes con CP. Otras variables como el calcio urinario, fósforo urinario y 25 OH vitamina D no mostraron diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos.

Se evidenció que las alteraciones en la serie ósea metabólica (presentándose en el 100% de los pacientes, $p=0.018$) y densitometría ósea ($p=0.021$) fueron mayores en el grupo de pacientes con CP, comparado con el grupo de pacientes con HPTP benigno.

Conclusiones. Tal como fue demostrado en nuestra serie, el CP presenta características clínicas y bioquímicas más agresivas. Si bien, estas características no se integran como criterios diagnósticos de CP previo a la cirugía, su detección oportuna por medio de sospecha clínica permitirá optimizar el seguimiento y priorizar el tratamiento lo cual impactará en el pronóstico de estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

El carcinoma de paratiroides (CP) es una neoplasia maligna endocrina extremadamente rara, y la prevalencia es solo del 0,005% de todas las neoplasias malignas y menos del 1 % de todos los trastornos de la paratiroides.¹

El CP se asocia con <1% de todos los casos de hiperparatiroidismo primario (HPTP)¹.

En un estudio retrospectivo de dos cohortes europeas de pacientes con hiperparatiroidismo primario, la frecuencia de CP osciló entre 0.3 y 2.1%². Representando los CP no funcionales el 1,9% de todos los CP³.

Se ha informado un aumento de la incidencia (hasta 0,05 por 100 000 habitantes) de CP en varios países, incluidos EE. a 1955–1999⁴. Las posibles explicaciones de este aumento incluyen el aumento de las pruebas de detección, la evolución de los criterios de diagnóstico y un verdadero aumento en la incidencia de la enfermedad.

En México, en el año 2011 se llevó a cabo un estudio retrospectivo, transversal comparativo realizado en el periodo de 2006-2011 a los pacientes con HPTP del Hospital Siglo XXI cuyo objetivo fue comparar las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas entre HPP y CP. Las causas de HPTP benigno fueron: adenoma (75%), hiperplasia (18%), y adenoma doble (2%). Se reportó una prevalencia de CP del 4%, presentando una mayor frecuencia de tumor palpable en cuello, enfermedad ósea, renal, hipercalcemia y PTH marcadamente elevadas, siendo la media de PTH en el HPTP benigno de 183.5 pg/mL y en CP de 940 pg/mL y la media de calcio sérico en HPTP de 11.4 mg/dL y en CP de 14.2 mg/dL⁵.

Por lo general, no se presenta predominio de sexo. La edad al diagnóstico es aproximadamente a mediados de los 40 o 50 años.⁶

No se han informado disparidades en los ingresos, la región geográfica o la raza en pacientes con carcinoma de paratiroides.

La mortalidad debida al CP suele ser secundaria a las complicaciones asociadas como hipercalcemia intratable que conduce a un daño progresivo de los órganos diana, como la insuficiencia renal. El pronóstico del cáncer de paratiroides es variable. En general, tiene una mejor tasa de supervivencia que la mayoría de los tumores sólidos, sin embargo, esto depende del diagnóstico oportuno previo a la presentación y avance de complicaciones.⁷

La enfermedad persistente o recurrente ocurre en más del 50% de los pacientes con carcinoma de paratiroides. El tiempo medio de recurrencia oscila entre 2,5 y 4,8 años

después de la intervención quirúrgica inicial, pero el período de latencia puede llegar hasta los 23 años después.⁷

De acuerdo con La Comisión sobre el Cáncer del Colegio Estadounidense de Cirujanos y la Sociedad Estadounidense del Cáncer las tasas generales de supervivencia relativa a 5 y 10 años son, respectivamente son del 85,5 % y del 49,1 %.⁸

La patogenia de la PC aún se desconoce. Puede ser esporádico u ocurrir en el contexto de un síndrome endocrino genético como en el hiperparatiroidismo/síndrome de tumor mandibular (HPT-JT), neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), tipo 2A (MEN2A) e hiperparatiroidismo familiar aislado (FIHP).⁹

Un estudio de 14 familias con síndrome HP-JT reveló mutaciones inactivadoras de la línea germinal en de los oncogenes HRPT2/ CDC73. Múltiples estudios han informado mutaciones en los genes HRPT2/CDC73 lo que valida el papel de esta mutación en el desarrollo de malignidad en la glándula paratiroides.³

No existe un estándar de diagnóstico claro para el CP, y plantea un desafío diagnóstico debido a la ausencia de características que permitan distinguir definitivamente entre enfermedad maligna y benigna.⁹

Menos del 10% de los pacientes no tienen manifestaciones clínicas de hiperparatiroidismo y alrededor del 50% de todos los pacientes presentan un tumor palpable en el cuello, cálculos renales u osteoporosis. En comparación con los pacientes con enfermedad paratiroidea primaria benigna, los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y calcio sérico son generalmente más altos entre los pacientes con CP.¹⁰

Existen una serie de características demográficas, clínicas y analíticas al diagnóstico del cuadro que sugieren la existencia de un CP:

En general, la hipercalcemia del CP es mucho más severa que la del HPP. En el 65-75% de las ocasiones la calcemia al diagnóstico es > 14 mg/dl (10,1-24 mg/dl)¹¹. En un 12-14% de las ocasiones se presenta como crisis hipercalcémica. La PTH está elevada más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, a diferencia del HPTP donde no suele sobrepasar el doble del valor normal. Hay presencia de tumoración en cuello hasta en el 50% de los pacientes, afectación del nervio laríngeo recurrente y con frecuencia afectación de órganos diana: afección en ósea, renal y afectación renal y ósea en un 32-53%.¹²

Se han descrito hallazgos intraoperatorios que hacen sospechar en CP. En la mayoría de las series, la mediana del diámetro máximo es de 3-3,5 cm (< 10 % mayor de 4 cm).¹³ El color puede variar de grisáceo a blanco. Se ha informado que el 21% de los CP muestran un componente quístico.¹⁴ Estos tumores son firmes, a menudo muestran una consistencia pétreo, ocasionalmente lobulados y generalmente rodeados por una densa cápsula fibrosa. Invaden o se adhieren a las estructuras adyacentes, como la tiroides, los músculos de la correa, el esófago y la tráquea.

Ante esto, el diagnóstico de CP debe ser muy tenido en cuenta, por lo tanto, generalmente se basa en la presentación clínica del paciente, estudios de laboratorio, imágenes y, en última instancia, histopatología.³

Un estudio retrospectivo publicado en 2022 por Ullah y col., tuvo como objetivo investigar los factores demográficos, clínicos y patológicos, el pronóstico y la supervivencia del CP, estos datos se extrajeron de la base Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) que incluyó a pacientes diagnosticados entre 1975 y 2016. Se reportó una incidencia ligeramente superior en hombres (52,2 %, $p < 0,005$), la mayoría de los casos afectaron a caucásicos (75,4%, $p < 0,005$), y la edad media al diagnóstico fue de 62 años.

Se concluyó que la edad avanzada, la mala diferenciación histológica y las metástasis a distancia se asocian con un peor pronóstico. La resección quirúrgica ofrece el mejor resultado de supervivencia.¹

En un estudio de cohorte retrospectivo publicado en 2011 por Schaapveld y col., realizado en Países Bajos entre los años 1989 y 2003, se informaron las características clínicas, el tratamiento, las recurrencias y la supervivencia de 41 pacientes con CP y se comparan con las características de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, concluyendo que los niveles de hormona paratiroidea de más de 3 veces los límites normales superiores (los niveles de más de 10 veces tuvieron un valor predictivo positivo del 84% para el carcinoma), presencia de tumor palpable en cuello y la hipercalcemia profunda son signos sospechosos de carcinoma que requieren exploración quirúrgica.¹⁰

Por otro lado, en una revisión retrospectiva publicada en 2014 por Busaidy y col., en la cual se incluyeron 27 pacientes con CP atendidos en el MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas entre los años de 1980 y 2002, se reportó una edad media al diagnóstico de 46.5 años, todos los pacientes presentaron hipercalcemia (calcio medio, 13,4 mg/dL). Dieciocho pacientes tenían enfermedad localmente invasiva, ocho tenían enfermedad localizada y uno tenía metástasis a distancia. Con una mortalidad del 19%.¹¹

En 2007 se publicó una revisión retrospectiva usando los datos del registro de cáncer Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) para identificar a los pacientes a los que se les diagnosticó cáncer de paratiroides desde 1988 hasta 2003 en los Estados Unidos, reportándose un aumento significativo de la incidencia. Se concluyó que la edad joven, el sexo femenino, el año reciente de diagnóstico y la ausencia de metástasis a distancia se asociaron con una mejor tasa de supervivencia.¹⁵

En el año 2000 se publicó un reporte de dos casos de mujeres con hiperparatiroidismo primario en un centro de Polonia, presentando los siguientes rasgos característicos del hiperparatiroidismo primario en el curso del cáncer: sintomatología clínica generalmente en forma de destrucción ósea considerable, cálculos renales y nefrocalcinosis, nivel muy alto de calcio, por encima de 14-16 mg/dl y una concentración sérica de parathormona considerablemente más alta, incluso hasta veinte veces por encima de la norma. Por lo que los autores concluyeron la inexistencia de técnicas específicas de examen bioquímico y de imágenes para reconocer sin lugar a duda el carácter neoplásico del hiperparatiroidismo primario antes de la operación.¹⁶

Dentro de las series publicadas con mayor cantidad de casos se encuentra el estudio retrospectivo de la Clínica Mayo realizada entre los años 1920 hasta 1991, en la cual se revisaron las características clínicas, quirúrgicas y patológicas observadas en todos los pacientes con CP. Cuarenta y tres pacientes (22 mujeres, 21 hombres; edad media, 54 años, rango 29-72) fueron identificados, incluidos 2 con hiperparatiroidismo familiar. Se dispuso de información sobre la presentación inicial en 40 pacientes: 15 (38%) presentaron polidipsia o poliuria, 11 (27%) mialgias o artralgias, 7 (17%) pérdida de peso y 4 (10%) nefrolitiasis; 3 pacientes (7%) estaban asintomáticos al momento de la presentación. 45% tuvo tumor palpable en el cuello. Los niveles séricos medios de calcio y fósforo sérico fueron de 14,6 mg/dl y 2,3 mg/dl, respectivamente. Los niveles de hormona paratiroidea estaban elevados en 21 de 21 pacientes (elevación media, 10,2 veces el límite superior normal). Las complicaciones incluyeron nefrolitiasis en 14 de 25 pacientes (56%), enfermedad ósea en 20 de 22 pacientes (91%) y ambas en 8 de 15 pacientes (53%). Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica primaria de CP. Veintiséis de 43 pacientes (60%) requirieron una segunda operación y 18 pacientes requirieron múltiples reexploraciones.¹⁷

Como se puede notar, las escasas series de casos realizadas sobre CP están diseñadas sobre una población pequeña, sin embargo, han sido de gran importancia para caracterizar a los pacientes con CP, reconociéndose que la resección quirúrgica radical es la única modalidad de tratamiento eficaz, condicionando el pronóstico de estos pacientes. Por lo tanto, es deseable distinguir la enfermedad benigna de la maligna antes de la cirugía.¹⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina poco frecuente, por lo que no se cuenta con los estudios suficientes que permitan la identificación oportuna de este padecimiento, cuya supervivencia y control de la morbilidad depende de la detección temprana. Adicionalmente, no se cuenta con información actualizada en México del padecimiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta principal

- ¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas asociadas al carcinoma de paratiroides en una cohorte de pacientes con hiperparatiroidismo primario?

JUSTIFICACIÓN

En la clínica del metabolismo mineral óseo del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 500 pacientes que son tratados de manera sistemática y que llevan seguimiento periódico de forma estructurada con estudios de laboratorio y paraclínicos. A pesar de que se ha realizado una evaluación comparativa de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con cáncer y adenomas

paratiroides del periodo 2006-2011 que incluyó una muestra de 8 pacientes, el número de pacientes evaluados sigue siendo escaso, por lo que el conocimiento y el aumento del número de casos en estudio, así como, la identificación de factores de riesgo independientes permitirá un diagnóstico temprano y una reducción de la morbimortalidad del cáncer de paratiroides.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La presencia de valores de calcio elevados, PTH elevada y tumor palpable en cuello se asocian a una alta probabilidad de carcinoma de paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas al carcinoma de paratiroides.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Describir la frecuencia del carcinoma de paratiroides vs hiperparatiroidismo primario de diferentes etiologías.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Por finalidad del estudio: Analítico, de casos y controles
- Por control del factor de estudio: Observacional
- De acuerdo con la medición de variables en la secuencia del tiempo: Retrospectivo

- De acuerdo con la cronología: Retrospectivo
- Por la naturaleza del estudio: Clínico
- Aleatorización: Ninguna.

Universo de trabajo. Pacientes de la clínica del metabolismo mineral óseo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanca. Pacientes mayores de 18 años con seguimiento en la clínica de metabolismo mineral óseo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Población de estudio. Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, que tienen seguimiento en nuestro servicio y cuentan con el diagnóstico de HPP.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años. Diagnóstico de HPTP, tratados con cirugía.
- Pacientes que cuenten con estudio histopatológico del HPTP. Que están en seguimiento activo por el servicio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con diagnóstico de carcinoma de paratiroides.
- Pacientes con enfermedad hepática, enfermedad renal crónica.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que no cuenten con información completa en expediente electrónico.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Se realizó un análisis de los datos demográficos del paciente, edad, sexo, índice de masa corporal, así como características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de pacientes con HPP. Los pacientes con CP fueron definidos por aquellos que tuvieron un diagnóstico histopatológico definitivo de cáncer.

Resumen de las variables del estudio

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
GÉNERO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en el expediente de cada paciente	0= Hombre 1= Mujer
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en kg con el cuadrado de la talla en metros, registrado durante las consultas	kg/m ²
TIPO DE ABORDAJE	Cualitativa nominal	Nominal	Vía de acceso quirúrgico, disección específica por medio de la cual se expone	Tipo de resección quirúrgica registrada	0=Paratiroidectomía total

			un órgano o una estructura en la cirugía.	en el expediente de cada paciente.	1=Paratiroidectomía subtotal 2=Paratiroidectomía en bloque
TUMOR PALPABLE EN CUELLO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masa de tejido cuyas células sufren un crecimiento anormal.	Registro de tumor en cuello valorada durante exploración física y obtenida del expediente clínico.	0=No 1=Si
CALCIO SÉRICO	Cuantitativa continua	Razón	Elemento químico, de símbolo Ca y de número atómico 20.	Cuantificación de calcio obtenida de una muestra de sangre registrada en Labsis.	mg/dl
CALCIO URINARIO	Cuantitativa continua	Razón	Medida de calcio en orina.	Cuantificación de calcio obtenida de una muestra de orina registrada en Labsis.	mg/dL
FÓSFORO SÉRICO	Cuantitativa continua	Razón	Elemento químico de número atómico 15, masa atómica 30,98 y símbolo P.	Cuantificación de fosforo obtenida de una muestra de sangre registrada en Labsis.	mg/dL
FÓSFORO URINARIO	Cuantitativa continua	Razón	Cantidad de fosfato en una muestra de orina.	Cuantificación de fosforo obtenida de una muestra de orina registrada en Labsis.	mg/dL
PARATHORMONA INTACTA	Cuantitativa continua	Razón	Sustancia producida por la glándula paratiroidea que ayuda al cuerpo a almacenar y usar el calcio.	Cuantificación de parathormona obtenida de una muestra de sangre registrada en un laboratorio clínico.	pg/mL
25 OH VITAMINA D	Cuantitativa continua	Razón	Prohormona que se produce en el hígado	Cuantificación de vitamina D obtenida de una muestra de	ng/mL

			por hidroxilación de la vitamina D3.	sangre registrada en Labsis.	
FOSFATASA ALCALINA	Cuantitativa continua	Razón	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados.	Cuantificación de fosfatasa alcalina obtenida de una muestra de sangre registrada en Labsis.	U/L
SERIE OSEA METABOLICA	Cualitativa nominal	Nominal	Serie de radiografías que se toma para ver los principales huesos del cuerpo: cráneo, costillas, columna vertebral, pelvis, huesos largos y cualquier otro hueso que deba observarse.	Radiografías tomadas de los principales huesos del paciente, visualizadas en el programa de imagen o expediente clínico.	0=Con alteraciones 1=Sin alteraciones
DENSITOMETRÍA ÓSEA	Cualitativa nominal	Nominal	Prueba para determinar la densidad mineral ósea.	Prueba que determina la densidad mineral ósea registrada en el expediente clínico del paciente.	0=Sin alteraciones 1=Osteopenia 2=Osteoporosis
GAMMAGRAMA PARATIROIDEO	Cualitativa nominal	Nominal	Técnica de diagnóstico en medicina nuclear .no invasiva, imprescindible para valorar las glándulas paratiroides.	Estudio de imagen de medicina nuclear que valoró las glándulas parotídeas del paciente registrado en expediente clínico.	0=Con captación 1=Sin captación
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	Cualitativa nominal	Nominal	La histología es la rama de la biología que estudia la composición, la estructura y las	Reporte de biopsia de glándulas paratiroides del paciente, registrada	0=Adenoma 1=Cáncer

			características de los tejidos orgánicos de los seres vivos.	en expediente clínico.	2=Hiperplasia
--	--	--	--	------------------------	---------------

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional de tipo casos y controles, retrospectivo y retro lectivo llevado a cabo en la clínica del metabolismo mineral óseo del departamento de endocrinología del Hospital de especialidades CMN S XXI del IMSS en el que se estudió una cohorte de pacientes con HPTP dentro del periodo comprendido entre 2018-2022, de donde se tomaron los casos de pacientes con CP por muestreo no probabilístico de casos consecutivos con revisión de expediente médico electrónico para obtención de los datos necesarios.

La forma de selección de los pacientes consistió en escoger 1 caso de CP y se pareo el control por género con 3 pacientes de HPTP.

Se evaluaron los parámetros clínicos, bioquímicos e imagenológicos de los pacientes con HPTP. Se evaluó la frecuencia de pacientes con CP y se compararon estas características entre los pacientes con CP e hiperparatiroidismo benigno.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas fueron descritas como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron descritas como media y \pm DE. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para estimar la distribución de los datos. Para comparar frecuencias y proporciones se utilizó la

prueba de Chi-cuadrada. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba T o U- Mann- Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. Se estableció un valor p menor a 0.05 como significancia estadística. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico STATA v.21 y SPSS v.13.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dada la baja prevalencia de la enfermedad y el escaso número de casos se tomaron los pacientes diagnosticados con CP en nuestra cohorte de seguimiento de HPTP y se compararon con controles pareados por género.

FACTIBILIDAD

En el servicio de endocrinología contamos con la clínica de metabolismo mineral óseo que tiene más de 500 pacientes en seguimiento. Asimismo, contamos con una base de datos actualizada y el expediente electrónico. Contamos con la infraestructura, personal capacitado en el manejo del paciente con HPTP y en investigación incluyendo médicos adscritos como residentes, además de los métodos para detección de CP por un equipo multidisciplinario.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas actuales, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y en base a la 19 Declaración de Helsinki realizada en 1975 y corregida y enmendada en 1989, considerando que el propósito principal de la investigación médica es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, velando siempre por la salud, bienestar y derechos de los pacientes. Se aseguró el cumplimiento de los principios éticos básicos establecidos por el

Informe de Belmont (respeto, beneficencia y justicia); así como, los Códigos y Normas Internacionales vigentes de las Buenas Prácticas de la Investigación Clínica. Así mismo, el investigador principal declara que realiza su actividad con base a las normas y reglamentos institucionales.

Al tratarse de un estudio observacional en el que no se realizó ninguna intervención experimental y los datos fueron recabados mediante la revisión del expediente clínico digital se trata de una investigación sin riesgo con base al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de la Investigación para la Salud.

Con respecto a la carta de consentimiento informado al tratarse de un estudio sin riesgo y con base en la NOM-012-SSA3-2012, no se requirió la Carta de consentimiento informado, la cual se sustituyó por la “Excepción a la Carta de Consentimiento Informado” para Protocolos Retrospectivos de revisión de expediente.

Al participar en este estudio el derechohabiente no recibió pago por su participación, pero tampoco implicó gasto alguno para el/ella y en todo momento se mantuvo la confidencialidad de la información a través de códigos y números de acuerdo con los lineamientos éticos vigentes para el manejo de datos. Solo el equipo de investigación que trabajó en este estudio conoció la información y manifiesta resguardar los datos de forma privada y confidencial. No se proporcionó esta información personal a ninguna institución o persona ajena. (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Los resultados de la presente investigación podrían aportar información valiosa a la literatura nacional, acerca de las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes con carcinoma de paratiroides, cuya identificación precoz condiciona el mejor pronóstico de los pacientes.

De acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud, la presente investigación no representó un riesgo para los participantes, dado que la información fue obtenida mediante los expedientes clínicos de pacientes que ya han recibido atención médica.

El beneficio es colectivo para futuros pacientes, los cuales podrían beneficiarse de estrategias sanitarias elaboradas a partir de los datos obtenidos del presente estudio.

RESULTADOS

Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas asociadas al HPTP

Se incluyó un total de 12 pacientes con HPTP. La media de la edad fue de 58 años y el 100% (n=12) fueron mujeres. La media del IMC fue de $26.4 \text{ kg/m}^2 \pm 4.9$. Con presencia de tumor palpable en cuello al momento del diagnóstico en el 25% de los pacientes.

En los estudios de imagen, el 58.33% (n=7) tuvo daño a órgano blanco (óseo) determinado por medio de la densitometría ósea: 16.67% (n=2) presentó osteopenia y el 41.67% (n=5) osteoporosis (columna). Con presencia de alteraciones en serie ósea metabólica en el 41.67% (n=4). La gammagrafía paratiroidea con captación en el 83.33% (n=10).

Las características bioquímicas al diagnóstico del HPTP se resumen en la Tabla 1.

Características de la paratiroidectomía y hallazgos histopatológicos de los pacientes con HPTP.

En el 91.67% (n=11) se realizó una paratiroidectomía subtotal y solo en el 8.63% (n=1) se realizó una paratiroidectomía en bloque.

De acuerdo con el reporte histopatológico, el 50% (n=6) fue adenoma, 25% (n=3) hiperplasia, y 25% (n=3) carcinoma paratiroideo.

TABLA 1. Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas asociadas a HPP

VARIABLES	HPP
Genero % (n=)	Mujer: 100% (12) Hombre: 0
Edad (años)	58.08 ± 9.73 *
IMC (kg/m2)	26.42 ± 4.92 *
Abordaje % (n=)	
Paratiroidectomía subtotal	91.67% (11)
Paratiroidectomía en bloque	8.63% (1)
Tumor palpable en cuello % (n=)	
Si	25% (3)
No	75% (9)
Calcio sérico (mg/dl)	12.17 ± 1.97 *
Calcio urinario (mg/dl)	13.20 ± 5.451 *
Fosforo sérico (mg/dl)	2.18 ± 0.52 *
Fosforo urinario (mg/dl)	30.03 ± 12.62 *
Parathormona intacta (pg/ml)	312.05 ± 415.92 *
OH 25 Vitamina D (ng/ml)	22.00 ± 8.420 *
Fosfatasa alcalina (U/L)	140.16 ± 97.22 *
Serie ósea metabólica % (n=)	
Con alteraciones	41.67% (4)
Sin alteraciones	58.33% (8)

Densitometría ósea % (n=)	
Sin alteraciones	41.67% (5)
Osteopenia	16.67% (2)
Osteoporosis	41.67% (5)
Gammagrama % (n=)	
Con captación	83.33% (10)
Sin captación	16.67% (2)
Características histológicas % (n=)	
Adenoma	50% (6)
Carcinoma	25% (3)
Hiperplasia	25% (3)
Presencia o no de carcinoma de paratiroides % (n=)	
No	75% (3)
Si	25% (9)

*Resultado expresado como media \pm DE en variables con distribución normal

Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas asociadas al CP

De un total de 12 pacientes con HPTP, 3 pacientes fueron diagnosticados con CP (25%).

La media de la edad fue de 54 años y el 100% (n=3) fueron mujeres. La media del IMC fue de $28 \text{ kg/m}^2 \pm 1.6$. Con presencia de tumor palpable en cuello al momento del diagnóstico en el 100% de los pacientes.

Con relación a las variables bioquímicas, la media de las concentraciones de calcio sérico fue de $14.9 \text{ mg/dl} \pm 0.52$, fósforo sérico de $1.6 \text{ mg/dl} \pm 0.41$, fosfatasa alcalina $261 \text{ U/L} \pm 135.8$, siendo la media de PTH intacta más de 10 veces el valor normal, $856 \text{ pg/mL} \pm 563$.

En los estudios de imagen, el 100% de los pacientes (n=3) tuvo alteraciones en serie ósea metabólica, en la densitometría ósea: 66.67% (n=2) presentaron osteopenia.

La captación en la gammagrafía paratiroidea fue positiva en el 100% de los pacientes (n=3) para localización del adenoma paratiroideo.

En cuanto a las características de la paratiroidectomía, en solo 1 paciente, (33.33%) se realizó paratiroidectomía en bloque, mientras que en el 66.67% (n=2) se realizó paratiroidectomía subtotal.

Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas asociadas al HPTP benigno

De un total de 12 pacientes con HPP, 9 pacientes fueron diagnosticados con HPTP benigno, de estos el 66.67% era secundario a adenoma paratiroideo y el 33.33% a hiperplasia. La media de la edad fue de 59 años y el 100% (n=9) fueron mujeres. La media del IMC fue de $25 \text{ kg/m}^2 \pm 5.5$. Sin identificarse tumor palpable en cuello al momento del diagnóstico.

Con relación a las variables bioquímicas, la media de las concentraciones de calcio sérico fue de $11.2 \text{ mg/dl} \pm 1.2$, fósforo sérico de $2.3 \text{ mg/dl} \pm 0.45$, fosfatasa alcalina $99.7 \text{ U/L} \pm 32.34$ y de PTH intacta $130.55 \text{ pg/mL} \pm 101$.

En los estudios de imagen, solo el 22.22% (n=1) tuvo alteraciones en serie ósea metabólica, en la densitometría ósea: 55.56% (n=5) presentó osteoporosis, con captación en la gammagrafía paratiroidea en el 77.78% de los pacientes (n=7).

En cuanto a las características de la paratiroidectomía en el 100% de los pacientes se realizó paratiroidectomía subtotal.

Diferencias entre pacientes con carcinoma de paratiroides y pacientes con HPTP benigno

Se evaluaron las características entre los grupos de pacientes con carcinoma de paratiroides y pacientes con HPTP benigno, en donde se incluyeron 3 y 9 pacientes, respectivamente. Las cuales se resumen en la tabla 2.

Los resultados obtenidos demuestran que de las características clínicas de los pacientes que se relacionan con CP fue el tumor palpable en cuello, encontrándose en el 100% de los pacientes de este grupo ($p=0.001$); sin presentar diferencia estadísticamente significativa en la edad e índice de masa corporal.

En cuanto a las características bioquímicas, se encontraron mayores concentraciones de calcio sérico (media 14.9 ± 1.9 , $p=0.0008$), fosfatasa alcalina (media 261 ± 97.2 , $p=0.0048$) y siendo la media de PTH intacta más de 10 veces el valor normal (856.5 ± 415.9 , $p=0.0023$) en el grupo de pacientes con CP. Se reportó además una menor concentración de fósforo sérico en el grupo de pacientes con CP (1.66 ± 0.41 , $p=0.04$) en comparación con el grupo de pacientes con HPP benigno. Otras variables como el calcio urinario, fósforo urinario y 25 OH vitamina D no mostraron diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos.

Se evidenció que las alteraciones en la serie ósea metabólica (presentándose en el 100% de los pacientes, $p=0.018$) y densitometría ósea ($p=0.021$) fueron mayores en el grupo de pacientes con CP, reportándose osteopenia en el 66.67%, comparado con el grupo de pacientes con HPP benigno.

TABLA 2. Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas asociadas a carcinoma de paratiroides

VARIABLES	CP (n=3)	HPP BENIGNO (n=9)	p*
Genero % (n=)	Mujer: 100% (3) Hombre: 0	Mujer: 100% (9) Hombre: 0	NS
Edad (años)	54.66 ± 16.28	59.22 ± 7.62	0.5 **
IMC (kg/m2)	28.23 ± 1.68	25.81 ± 5.57	0.48 **
Abordaje % (n=)			
Paratiroidectomía subtotal	66.67% (2)	100% (9)	0.070
Paratiroidectomía en bloque	33.33% (1)	0	
Tumor palpable en cuello % (n=)			
Si	100% (3)	0	0.001
No	0	100% (9)	
Calcio sérico (mg/dl)	14.9 ± 0.52	11.27 ± 1.25	0.0008 **
Calcio urinario (mg/dl)	10.03 ± 10.56	14.26 ± 2.81	0.2630 **
Fósforo sérico (mg/dl)	1.66 ± 0.41	2.35 ± 0.45	0.0438 **
Fósforo urinario (mg/dl)	19.86 ± 7.15	33.42 ± 12.43	0.1094 **
Parathormona intacta (pg/ml)	856.53 ± 563.67	130.55 ± 101.00	0.0023 **
25 OH Vitamina D (ng/ml)	24.15 ± 6.85	21.28 ± 9.13	0.6326 **
Fosfatasa alcalina (U/L)	261.33 ± 135.80	99.77 ± 32.34	0.0048 **
Serie ósea metabólica % (n=)			
Con alteraciones	100% (3)	22.22% (1)	0.018
Sin alteraciones	0	77.78% (8)	
Densitometría ósea % (n=)			
Sin alteraciones	33.33% (1)	44.44% (4)	0.021
Osteopenia	66.67% (2)	0	

Osteoporosis	0	55.56% (5)	
Gammagrama % (n=)			
Con captación	100% (3)	77.78% (7)	0.371
Sin captación	0	22.22% (2)	
Características histológicas % (n=)			
Adenoma	0	66.67% (6)	0.002
Carcinoma	100% (3)	0	
Hiperplasia	0	33.33% (3)	

*p<0.05= significancia estadística

**Resultado expresado como media ± DE en variables con distribución normal

DISCUSIÓN

El CP es considerada una neoplasia maligna rara la cual se asocia a menos del 1% de los casos de HPTP ya que este es causado principalmente por adenoma, seguido de hiperplasia de paratiroides. En nuestra serie, al igual que lo descrito en la literatura, se corroboró este patrón, ya que en mayor medida la causa de los diagnósticos de HPTP de nuestra población fue el adenoma 50%, seguido de hiperplasia 25% y de CP 25%.

La edad del diagnóstico de CP es aproximadamente a mediados de los 40 o 50 años sin presentar predominio de sexo⁶. Contrario a lo que ocurre en el HPTP siendo más frecuente en mujeres. De acuerdo con esto, nuestros pacientes con CP fueron en su totalidad mujeres, con una media de edad de 54 años.

Alrededor del 50% de todos los pacientes con CP presentan un tumor palpable en el cuello y en menos del 1% de los pacientes con HPTP ¹⁰, en nuestra serie en los 3 pacientes se reportó tumor palpable en cuello al diagnóstico.

En comparación con los pacientes con HPTP benigno, los niveles de PTH y calcio sérico son más altos entre los pacientes con CP.¹⁰⁻¹¹ En general, la hipercalcemia del CP es mucho más severa. En el 65-75% de las ocasiones la calcemia al diagnóstico es > 14 mg/dl y la PTH está elevada más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, a diferencia del HPP benigno donde no suele sobrepasar el doble del valor normal. En nuestros pacientes con CP encontramos mayores concentraciones de calcio sérico con una media de 14.9 mg/dL, PTH con una media de 856 pg/ml (mayor de 10 veces por encima del límite superior de lo normal) y de fosfatasa alcalina, media de 261 UI/L, a comparación con los niveles reportados en pacientes con HPTP benigno, coincidiendo con lo reportado en la literatura.

La afección de órganos diana más frecuentes son: afección ósea, renal y afectación renal y ósea en un 32-53%¹² son mucho más frecuentes en CP a diferencia del HPTP benigno. Reportándose en nuestra serie, mayores alteraciones en la serie ósea metabólica de pacientes con CP, así como osteopenia en el 66.67%.

El tratamiento definitivo del HPTP es quirúrgico. En cuanto al abordaje quirúrgico realizado en nuestra serie de casos, la mayoría fue paratiroidectomía subtotal en el 91.67% y solo un caso de CP fue realizado paratiroidectomía en bloque.

Las series de casos realizadas sobre CP son escasas y están diseñadas sobre poblaciones pequeñas, sin embargo, han sido de gran importancia para caracterizar a los pacientes con CP.

En resumen, dentro de los factores que caracterizan al CP en nuestra población encontramos el tumor palpable en cuello, altas concentraciones de calcio sérico, PTH y fosfatasa alcalina; gammagrafía de paratiroides con captación; así como alteraciones

relacionadas con daño a órgano óseo, documentadas por la serie ósea metabólica y la densitometría ósea, en mayor medida osteopenia.

Si bien, ninguno de estos hallazgos tanto clínicos, bioquímicos e imagenológicos es específico para el diagnóstico de CP, son considerados factores que pueden indicar alta sospecha de malignidad, lo cual ayudaría a priorizar la intervención quirúrgica de estos pacientes, reconociéndose que la resección quirúrgica radical es la única modalidad de tratamiento eficaz, condicionando el pronóstico de estos pacientes. Por lo tanto, es deseable distinguir la enfermedad benigna de la maligna antes de la cirugía.

CONCLUSIONES

El CP es una causa de HPTP poco frecuente. Tal como fue demostrado en nuestra serie, el CP presenta características y bioquímicas más agresivas, como tumor palpable en cuello, altas concentraciones de calcio sérico, PTH y fosfatasa alcalina, alteraciones relacionadas con daño a órgano óseo, documentadas por estudios de imagen, así como complicaciones secundarias a hipercalcemia y PTH elevada de forma prolongada.

Si bien, estas características no se integran como criterios diagnósticos de CP previo a la cirugía, su detección oportuna por medio de sospecha clínica permitirá optimizar el seguimiento y priorizar el tratamiento lo cual impactará en el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ullah, A., Khan, J., Waheed, A., Sharma, N., Pryor, E., Stumpe, T., Velasquez Zarate, L., Cason, F., Kumar, S., Misra, S., Kavuri, S., Mesa, H., Roper, N., Foroutan, S., Karki, N., Del Rivero, J., Simonds, W. & Karim, N. (2022). Parathyroid Carcinoma: Incidence, Survival Analysis, and Management: A Study from the SEER Database and Insights into Future Therapeutic Perspectives. *Cancers*, 14(6), 1426. <https://doi.org/10.3390/cancers14061426>.
2. Ozolins, A., Narbutis, Z., Vanags, A., Simtniece, Z., Visnevskā, Z., Akca, A., Wirowski, D., Gardovskis, J., Strumfa, I. & Goretzki, P. E. (2015). Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 401(7), 943-951. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1361-4>.
3. Busaidy, N. L., Jimenez, C., Habra, M. A., Schultz, P. N., El-Naggar, A. K., Clayman, G. L., Asper, J. A., Diaz, E. M., Evans, D. B., Gagel, R. F., Garden, A., Hoff, A. O., Lee, J. E., Morrison, W. H., Rosenthal, D. I., Sherman, S. I., Sturgis, E. M., Waguespack, S. G., Weber, R. S., Vassilopoulou-Sellin, R. (2004). Parathyroid carcinoma: A 22-year experience. *Head & Neck*, 26(8), 716-726. <https://doi.org/10.1002/hed.20049>.
4. Ryhanen EM, Leijon H, Metso S, Eloranta E, Korsoff P, Ahtiainen P, Kekalainen P, Tamminen M, Ristamaki R, Knutar O, Loyttyneimi E, Niskanen L, Vaisanen M, Heiskanen I, Valimaki MJ, Laakso M, Haglund C, Arola J, Schalin-Jantti C: Un estudio a nivel nacional sobre el carcinoma de paratiroides. *Acta Oncol* 2017; 56:991.
5. Ezequiel G., Vitoria M., Claudia R., Gloria A., Moisés M. (2011). Características clínicas, bioquímicas e histopatológicas del carcinoma de paratiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Revista de Endocrinología y Nutrición*; 19(3): 106-112.
6. Cetani, F., Pardi, E. & Marcocci, C. (2018b). Parathyroid Carcinoma. *Parathyroid Disorders*, 63-76. <https://doi.org/10.1159/000491039>.
7. Wei, C. H. & Harari, A. (2012). Parathyroid Carcinoma: Update and Guidelines for Management. *Current Treatment Options in Oncology*, 13(1), 11-23. <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0171-3>.

8. Do Cao, C., Aubert, S., Trinel, C., Odou, M. F., Bayaram, M. & Patey, M. (2015). Parathyroid carcinoma: Diagnostic criteria, classification, evaluation. *Annales d'Endocrinologie*, 76(2), 165-168. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.016>.
9. Zheng, Y., Wen, J., Lin, W., Lin, L. & Chen, G. (2020). Approach to parathyroid carcinoma (PC): seven cases and a review of the literature. *Translational Cancer Research*, 9(8), 4982-4987. <https://doi.org/10.21037/tcr-19-2368>.
10. Schaapveld, M., Jorna, F. H., Aben, K. K., Haak, H. R., Plukker, J. T. & Links, T. P. (2011). Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: A population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis. *The American Journal of Surgery*, 202(5), 590-597. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.09.025>.
11. Sillero Sánchez, A. & Atienza Iglesias, M. A. (2002). Manejo diagnóstico-terapéutico del carcinoma de paratiroides. *Anales de Medicina Interna*, 19(12). <https://doi.org/10.4321/s0212-71992002001200010>.
12. Sangeetha Kolluri, Karan Lal, Robert Chang & Nageswara Mandava. (2014). Parathyroid carcinoma: a silent presentation. *Gland surgery*. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684x.2014.07.02>.
13. Ferraro, V., Sgaramella, L. I., Di Meo, G., Prete, F. P., Logoluso, F., Minerva, F., Noviello, M., Renzulli, G., Gurrado, A., & Testini, M. (2019). Current concepts in parathyroid carcinoma: a single Centre experience. *BMC endocrine disorders*, 19(Suppl 1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0368-1>.
14. Dudley, W. C., Bodenner, D., & Stack, B. C., Jr (2010). Parathyroid carcinoma. *Otolaryngologic clinics of North America*, 43(2), 441–xi. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.011>.
15. Lee, P. K., Jarosek, S. L., Virnig, B. A., Evasovich, M., & Tuttle, T. M. (2007). Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*, 109(9), 1736–1741. <https://doi.org/10.1002/cncr.22599>.
16. Bednarek-Tupikowska G, Dunajska K, Milewicz A. Cechy charakterystyczne pierwotnej nadczynności przytarczyc spowodowanej rakiem przytarczyc--na podstawie dwóch przypadków [Characteristic features of primary hyperparathyroidism caused by parathyroid cancer--based on 2 cases]. *Przegl Lek*. 2000;57(6):356-7. Polish. PMID: 11107873.
17. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Jul;71(4):197-205. PMID: 1518393.

18. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2006 Jan;18(1):16-22. doi: 10.1097/01.cco.0000198019.53606.2b. PMID: 16357559.

BIBLIOGRAFIA.

1. Tsai, M. C., Hsu, M. S., Hsu, H. Y., Yeh, T. L., Chiang, C. J., Lee, W. C., Jhuang, J. R., Cheng, S. P., Tseng, P. J., & Chien, K. L. (2023). Investigating the risk of metabolic and cardiovascular comorbidities among patients with parathyroid cancer: a nationwide representative cohort study in Taiwan. *BMC medicine*, *21*(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02946-z>.
2. Lee, P. K., Jarosek, S. L., Virnig, B. A., Evasovich, M., & Tuttle, T. M. (2007). Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*, *109*(9), 1736–1741. <https://doi.org/10.1002/cncr.22599>.
3. Barale, M., Nervo, A., Craparo, A., Pusterla, A., Retta, F., Maiorino, F., Castellano, E., Piovesan, A., Gianotti, L., Borretta, G., Procopio, M., & Arvat, E. (2023). Recurrence and mortality rate in an Italian multi-center case series of parathyroid atypical adenomas and carcinomas. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1158474. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1158474>.
4. Magnabosco, F. F., Brescia, M. D. G., Nascimento Júnior, C. P., Massoni Neto, L. M., Arap, S. S., de Castro Junior, G., Ledesma, F. L., Ferreira Alves, V. A., Kowalski, L. P., Martin, R. M., & de Menezes Montenegro, F. L. (2023). Time to Recurrence as a Prognostic Factor in Parathyroid Carcinoma. *Journal of the Endocrine Society*, *7*(7), bvad067. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad067>.

ANEXOS:



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: _____09-03-2023_____

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Hospital de Especialidades, CMN SXXI** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas asociadas al carcinoma de paratiroides en población HE CMN SXXI, IMSS**" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad
- b) Género
- c) Índice de masa corporal
- d) Tipo de abordaje
- e) Tumor palpable
- f) Calcio sérico
- g) Calcio urinario
- h) Fosforo sérico
- i) Fosforo urinario
- j) Parathormona intacta
- k) 25 OH vitamina D
- l) Fosfatasa alcalina
- m) Serie ósea metabólica
- n) Densitometría ósea
- o) Gammagrama paratiroideo
- p) Características histológicas

ANEXO 2



GOBIERNO DE
MÉXICO



MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas asociadas al carcinoma de paratiroides en población HE CMN SXXI, IMSS"** cuyo propósito es producto comprometido (tesis)

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

Categoría contractual: MNF ENDOCRINOLOGIA

Investigador(a) Responsable

Baldomero José Gregorio González Virla

ANEXO 3.

ABREVIATURAS

CP Carcinoma de paratiroides

HPTP Hiperparatiroidismo primario

HPT-JT Síndrome de tumor mandibular

MEN1 Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

FIHP Hiperparatiroidismo familiar aislado

PTH Hormona paratiroidea