



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

**RELACIÓN ALDOSTERONA-RENINA ANTES Y DESPUÉS DE LA
PARATIROIDECTOMÍA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. DELFINO EDUARDO ROSAS SÁNCHEZ

TUTORES:

M. EN C. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ

DRA. IRMA HERNANDEZ GARCÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

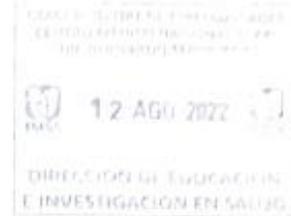


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.




M EN C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



M EN C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA


M EN C. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ
TUTOR PRINCIPAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/ Especialidad No. de Cuenta Correo electrónico Matrícula	Rosas Sánchez Delfino Eduardo 55 67 04 53 67 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Curso de especialización en endocrinología 309210041 dr.eduarorosas@gmail.com 97374536
2. Datos de los Asesores	
Investigador principal: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Balcázar Hernández Lourdes Josefina ludab_2@hotmail.com 98385549 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551.
Investigadores asociados: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Hernández García Irma irmahernandezg@gmail.com 10456708 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700.
3. Datos de la Tesis	
Título No de páginas Año Número de registro	RELACIÓN ALDOSTERONA-RENINA ANTES Y DESPUÉS DE LA PARATIROIDECTOMÍA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO 51 2023 R-2022-3601-055

DICTAMEN DE APROBACIÓN

4/5/22, 11:12

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

REGISTRO COFEPRIS 17 CI 66 615 034
REGISTRO LUMINÉFICA CONABOBTICA 68 CMT 033 3617662

FECHA Miércoles, 04 de mayo de 2022

Mtra. LOURDES JOSEFINA BALCAZAR HERNANDEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RELACIÓN ALDOSTERONA-RENINA ANTES Y DESPUÉS DE LA PARATIRROIDECTOMÍA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de las revisiones, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-055

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

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Agradecimientos

A ti Dios que me diste la oportunidad de vivir y de regalarme una familia maravillosa, por permitirme ver la luz del día cada mañana.

Con mucho amor y cariño a mis padres que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Porque en el primer recuerdo de cada cosa que he aprendido, están ustedes enseñándome pacientemente. Gracias por todo papá y mamá por darme la oportunidad de estudiar una especialidad para mi futuro y por creer en todo momento en mí, gracias por enseñarme que la familia es lo más importante y aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándome y brindándome todo su amor incondicional, por todo esto y más les agradezco infinitamente de todo corazón el que estén a mi lado cada día. A ti Fer, mi pequeño gran hermano por ser esa parte diferente en mi vida, por tu compañía en las noches de desvelo, por tu alegría que hace diferente mis días, gracias.

A ti Haydeé, mi cosa, que te puedo decir que no te haya dicho antes, muchas gracias por cada momento desde aquel primer día en la biblioteca. Meses, años de conocernos y en los cuales hemos compartido tantos momentos juntos desde risas, desvelos, llantos, enojos, alegrías, éxitos... hemos pasado tanto que ahora estamos aquí los dos, cumpliendo nuestras metas, como el equipo que somos. Solo quiero darte las gracias a ti y tu bella familia, por todo el apoyo que me han brindado desde el primer día que los conocí, gracias por estar conmigo y convertirte en esa persona especial, un ángel que cuida de mi y nunca olvides lo importante que eres para mí.

Y a mis profesores por sus enseñanzas, a la Dra. Vargas por confiar en mí, a la Dra. Balcázar por su paciencia y apoyo en este proyecto y podría nombrar así a cada uno de mis maestros. Agradezco el haber tenido unos maestros tan buenas personas como lo son ustedes.

Finalmente a mi yo del pasado, gracias por no rendirte y a mi yo del presente, mira lo que hemos conseguido y lo que aún falta por cumplir... porque si uno no se pone metas en la vida, nunca llega a traspasar lo que en algún momento pudo haber soñado.

ÍNDICE

TÍTULO	Página
<u>Abreviaturas</u>	6
<u>Resumen</u>	7
<u>Marco Teórico</u>	9
<u>Planteamiento del problema</u>	23
<u>Pregunta de Investigación</u>	23
<u>Justificación</u>	24
<u>Hipótesis de Investigación</u>	24
<u>Objetivos</u>	25
<u>Material y métodos</u>	26
<u>Criterios de selección</u>	26
<u>Descripción de variables</u>	27
<u>Metodología</u>	30
<u>Análisis estadístico</u>	32
<u>Cálculo de la muestra</u>	32
<u>Factibilidad</u>	33
<u>Aspectos éticos</u>	33
<u>Resultados</u>	34
<u>Discusión</u>	37
<u>Conclusiones</u>	39
<u>Referencias</u>	40
<u>Anexos</u>	48

ABREVIATURAS

PTH.- Paratohormona

HPTP.- Hiperparatiroidismo primario

CASR.- Receptor sensor de calcio

RAAS.- Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Ang I.- Angiotensinógeno

ACE.- Enzima convertidora de angiotensina

Ang II.- Angiotensinógeno II

AT1R.- Receptor 1 de angiotensina II

MR.- Receptor de mineralocorticoides

1,25 (OH)₂D₃.- 1,25-dihidroxi vitamina D

FGF-23.- Factor de crecimiento fibroblástico 23

Ca²⁺.- Calcio

PTH-RP.- Proteína relacionada con la paratohormona

AMPc.- Monofosfato de adenosina cíclico

RAGE.- Productos finales de la glicación avanzada del receptor

VEGF.- Factor de crecimiento endotelial vascular

HDL-C.- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad

VLDL-C.- Colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad

LDL-C.- Colesterol de lipoproteínas de baja densidad

GLUT4.- Transportador de glucosa tipo 4

IRS-1.- Receptor de insulina tipo 1

HOMA-IR.- Índice de resistencia a la insulina

ARP.- Actividad plasmática de renina

CMN SXXI.- Centro Médico Nacional Siglo XXI

PAS.- Presión arterial sistólica

PAD.- Presión arterial diastólica

PAC/DCR.- Ratio de las concentraciones séricas de aldosterona entre las concentraciones séricas de renina

CLIA.- Inmunoensayo quimioluminiscente in vitro

RESUMEN

Antecedentes: El hiperparatiroidismo primario es el tercer trastorno endocrino más frecuente, se caracteriza por hipercalcemia, concentraciones elevadas o inapropiadamente normales de PTH, es resultado de la secreción excesiva de PTH por parte de una o más de las glándulas paratiroides. La paratiroidectomía sigue siendo el único tratamiento definitivo para el HPTP y se recomienda en todos los pacientes sintomáticos. A pesar de la alta prevalencia, en la actualidad, la patología cardiovascular concomitante, incluida la hipertensión, no se incluye en la lista de indicaciones para el tratamiento quirúrgico. Se ha demostrado que la paratiroidectomía reduce la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes con aldosteronismo primario y mejora las complicaciones metabólicas asociadas con HPTP. En nuestra población se ha reportado un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico con una frecuencia de hipertensión arterial sistémica en 52% en pacientes mexicanos con HPTP, sin embargo no existen estudios que evalúen las características del eje renina-angiotensina- aldosterona ni el efecto de la paratiroidectomía sobre el mismo.

Objetivo: Evaluar las características de las concentraciones de aldosterona, renina y de la relación aldosterona-renina antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario tratados en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos: Un estudio clínico, prospectivo, analítico, experimental y sin aleatorización en un centro de atención de tercer nivel, entre febrero de 2018 y febrero de 2022. Se incluyó, previa firma de consentimiento informado, a todos los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario que cumplieron los criterios de selección. Se realizó la evaluación clínica (presión arterial, diagnóstico de hipertensión y tratamiento) y bioquímica (renina, aldosterona y relación aldosterona-renina) antes y después de la

paratiroidectomía como tratamiento de elección de la enfermedad. Se realizó la comparación de los parámetros clínicos y bioquímicos para valorar cambios en las variables después de la paratiroidectomía.

Resultados: Se incluyeron 104 pacientes con HPTP del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del servicio de endocrinología; 77.9% fueron mujeres. La mediana de la edad fue de 63.5 años (61-66). Se evidenció a los 6 meses post-paratiroidectomía, diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PTH [217 (55-380) vs 37 (33-40); p=0.001], vitamina D [10.4 (5.2-18.1) vs 36 (29.6-43.4); p=0.001], calcio corregido [11.2 (10.4-12.1) vs 10 (9.5-10.2); p=0.001], fosforo [1.7 (1.5-1.8) vs 2.9 (2.7-3.1); p=0.001], calcio en orina de 24 horas [135 (72-270) vs 100 (70-200); p=0.001]. No se demostraron diferencias en las concentraciones séricas de magnesio [2.0 (1.5-2.1) vs 2.0 (1.8-2.2); p=0.17], fosforo en orina de 24 hrs [330 (165-662) vs 332 (170-665);p=0.77], aldosterona [17.5 (13.50-29.3) vs 19 (12.39-29.8): p=0.12], renina [24.3 (15.80-24-3) vs 30.40 (14.9-68.9); p=0.85] ni en la relación aldosterona/renina [0.5 (0.12-3.5) vs 0.62 (0.23-1.91); p=0.75] a los 6 meses post-paratiroidectomía. Se demostró una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de hipertensión arterial sistémica, del 56.7%(n=59) a 32.7% (n=34).

Conclusiones: La frecuencia de hipertensión arterial sistémica disminuye después de la paratiroidectomía (56.7% a 32.7%), sin embargo, no se demostró una diferencia significativa en las concentraciones de renina, aldosterona y relación aldosterona/renina a los 6 meses posteriores a la paratiroidectomía. Se requieren estudios prospectivos para detectar otros factores asociados a la disminución de la hipertensión arterial sistémica en este grupo de pacientes con fines de optimizar los protocolos de atención y prevención de desenlaces cardiovasculares a largo plazo

MARCO TEÓRICO

- **Definición, epidemiología y etiopatogenia del hiperparatiroidismo primario.**

El hiperparatiroidismo primario (HPTP), es el tercer trastorno endocrino más frecuente después de la diabetes mellitus y las enfermedades tiroideas, se caracteriza por hipercalcemia, concentraciones elevadas o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea (PTH) y a una mayor excreción urinaria de fosfato que conduce a hipofosfatemia. Es resultado de la secreción excesiva de PTH por parte de una o más de las glándulas paratiroides. [1, 2]

Es causado por un adenoma paratiroideo solitario en 80% de los casos, mientras que la hiperplasia de las cuatro glándulas representa 10 a 15%, los adenomas múltiples en 5% y el cáncer de paratiroides en <1% de los casos. Las estimaciones de incidencia de hiperparatiroidismo primario varían de 0,4 a 82 casos por 100 000 personas. [3]

La patogenia genética no está clara en la mayoría de los pacientes. Se cree que los genes que regulan el ciclo celular son importantes dada la naturaleza clonal de los adenomas paratiroides esporádicos. Dos de estos genes documentados son: CCND1, que codifica la ciclina D1 y MEN1, que codifica la menina. Las mutaciones somáticas en MEN1 ocurren en 12 a 35 % de los adenomas esporádicos, mientras que el reordenamiento o sobreexpresión de CCND1 puede ocurrir en 20 a 40 %. [4]

Las formas hereditarias o familiares representan alrededor del 5 al 10 % de los casos, se han identificado mutaciones de la línea germinal en varios genes, por ejemplo: MEN1 en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y el hiperparatiroidismo primario aislado familiar; el protooncogén RET en el síndrome MEN 2A; CDKN1B en el síndrome MEN 4; y CDC73 en el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula, que también se asocia con un mayor riesgo de carcinoma de paratiroides. [5]

En todas las formas de hiperparatiroidismo primario, hay una pérdida de la supresión de retroalimentación normal de las concentraciones séricas de calcio sobre la síntesis y secreción de PTH, debido al aumento de la masa de células paratiroides y/o una reducción en el número de proteínas CASR en las células paratiroides.[6]

- **Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario.**

El diagnóstico se establece documentando hipercalcemia con un nivel elevado de PTH intacta al mismo tiempo. Las concentraciones de PTH que son inapropiadamente normales (>20 pg/ml) en un paciente con hipercalcemia son consistentes con un diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Los estudios de imágenes ayudan al cirujano de paratiroides a identificar la posición anatómica de la(s) glándula(s) anormal(es) al planificar la paratiroidectomía. [7]

La gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi se basa en la captación preferencial de sestamibi en las células de adenoma paratiroideo ricas en mitocondrias, con una sensibilidad del 90%. La ecografía del adenoma paratiroideo suele verse como una estructura hipocogénica bien definida, redonda u ovalada, delineada por una línea ecogénica y que contrasta con el tejido tiroideo hiperecogénico suprayacente. La sensibilidad de la ecografía es del 76 al 87 % con un valor predictivo positivo del 93 al 97 %. En presencia de concordancia entre la gammagrafía y la ecografía, el valor predictivo positivo para la correcta localización de un adenoma paratiroideo puede llegar al 97 %. [8]

Para realizar el diagnóstico diferencial con hipercalcemia hipocalciúrica familiar, que tiene un perfil bioquímico sérico similar, tradicionalmente se ha utilizado el cálculo de la excreción fraccional de calcio. Los valores por debajo del 1% son consistentes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar. [7]

- **Tratamiento del hiperparatiroidismo primario.**

La paratiroidectomía sigue siendo el único tratamiento definitivo para el HPTP y se recomienda en todos los pacientes sintomáticos. El Cuarto Taller Internacional para el Manejo del HPTP Asintomático recomendó la intervención quirúrgica en pacientes con HPTP asintomático en quienes existe evidencia de efectos subclínicos en los órganos diana (esqueléticos o renales) o riesgo de progresión de la enfermedad. Esta recomendación incluye a aquellos con calcio sérico igual o mayor de 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad; aquellos con osteoporosis (puntuación T score = -2.5) o fracturas vertebrales en las imágenes; aquellos con tasa de filtrado glomerular <60 ml/min, hipercalciuria severa (>400 mg/día), evidencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis en estudios de imagen; y los menores de 50 años. [9, 10]

A pesar de la alta prevalencia, en la actualidad, la patología cardiovascular concomitante, incluida la hipertensión, no se incluye en la lista de indicaciones para el tratamiento quirúrgico del HPTP, ya que el efecto positivo de la paratiroidectomía sobre el estado del sistema cardiovascular sigue siendo controvertido.[11, 12]

La localización preoperatoria es necesaria si se contempla una paratiroidectomía mínimamente invasiva. La exploración bilateral del cuello fue el abordaje quirúrgico tradicional con tasas de curación >95 % con un bajo riesgo de complicaciones.[10]

Un pequeño subgrupo de pacientes presentara recurrencia de la enfermedad, definido como la normalización de las concentraciones de calcio y PTH, por un período de 6 meses o más y luego volverá a desarrollar evidencia bioquímica de PHPT, lo que se denomina HPTP recurrente. [10]

- **Sistema renina-angiotensina-aldosterona y eje PTH-calcio-vitamina D.**

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es un importante sistema de regulación de fluidos corporales en el cuerpo humano y uno de los reguladores más importantes de electrolitos séricos, volumen sanguíneo y presión arterial. RAAS incluye renina, angiotensinógeno (Ang I), enzima convertidora de angiotensina (ACE), Ang II, receptor 1 de angiotensina II (AT1), aldosterona y otros componentes. [13, 14]

El angiotensinógeno es una alfa 2 globulina que se forma principalmente en el hígado. La renina es formada y secretada principalmente por las células epiteloides glomerulares proximales de las arteriolas aferentes. La forma activa de renina tiene 340 aminoácidos. La disminución de la ingesta de sodio, la disminución del líquido extracelular y del volumen sanguíneo, la disminución de la presión arterial y el aumento de la actividad simpática pueden estimular la liberación de renina.[14]

La renina es una proteasa aspártica que corta 10 péptidos del angiotensinógeno. La renina es específica para este último, la actividad de la renina determina la cantidad de Ang I que se produce. Ang I se escinde aún más a Ang II por ACE en capilares pulmonares, células endoteliales y células epiteliales renales. Ang II es el principal metabolito activo, promueve la vasoconstricción y aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos renales, lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo y un aumento de la resistencia vascular. El receptor AT1 (AT1R) es el principal receptor que media la acción de Ang II en el corazón y el sistema circulatorio. [15]

Ang II y Ang III estimulan las células de la zona globular suprarrenal para secretar aldosterona. [16] La aldosterona promueve la retención y excreción de sodio, potasio además retiene agua y aumenta el volumen de líquido. La aldosterona actúa sobre el receptor de mineralocorticoides (MR), promoviendo así la remodelación tisular y la

angiogénesis. El exceso de aldosterona se asocia con daño cardiovascular y renal mediado por inflamación, remodelación y fibrosis de los tejidos. [17]

La aldosterona puede estimular indirectamente la secreción de PTH al actuar sobre la nefrona para inducir hipercalciuria y posteriormente hipocalcemia ocasionando un estado de hiperparatiroidismo secundario. [18]

La 1,25-dihidroxi vitamina D (1,25 (OH)₂D₃) modula la transcripción del gen de la renina y la síntesis de renina de forma independiente del calcio sérico, la PTH y la angiotensina 2. La angiotensina 2, a su vez, reduce la expresión de klotho a nivel renal, lo que resulta en modulaciones de la señalización de FGF-23 y de la actividad de 1-alfa hidroxilasa, enzima involucrada en el metabolismo de la vitamina D.[19]

La conversión de 25(OH)D en el metabolito activo y agonista del receptor de vitamina D, la 1,25(OH)₂D₃, es un proceso controlado por la PTH, sin embargo, la vitamina D puede tener influencias independientes en el RAAS como se mencionó anteriormente. La deficiencia de vitamina D, está asociado a una mayor actividad del RAAS, con resultados clínicos que se asocian con un exceso de actividad del RAAS, como hipertensión, inflamación y enfermedad cardiovascular.[20]

La PTH es una hormona peptídica monocatenaria de 84 aminoácidos secretada por las células principales de la glándula paratiroides. La forma activa de PTH (PTH1-84) se inactiva a través del metabolismo hepático y renal, la vida media plasmática es de aproximadamente 2 a 4 minutos.[21]

La PTH es una hormona reguladora del calcio, con un papel crucial en el metabolismo óseo-mineral. La PTH lleva a cabo sus efectos uniéndose al receptor 1 de PTH/PTHrP (PTH1R) en las células diana. Desempeña varias funciones clave: 1) aumentar el calcio

circulante al movilizar el calcio de los reservorios esqueléticos; 2) promover la 1-alfa-hidroxicación de la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D); 3) aumentar indirectamente la absorción intestinal de calcio (a través de la activación del receptor de vitamina D); 4) y aumentar la absorción renal de calcio.[20]

La secreción de PTH está regulada principalmente por la concentración de Ca^{2+} sérico. Cuando la concentración sérica de Ca^{2+} es baja, aumenta la secreción de PTH. Cuando la concentración sérica es alta, la secreción de PTH disminuye. Esta relación de Ca^{2+} está mediada por la presencia de receptores sensibles al calcio (CASR) en la superficie de las células paratiroides.[21]

El nivel de fósforo sérico (P_i) es otro factor importante que regula la secreción de PTH. El P_i en suero puede estimular indirectamente la proliferación de células paratiroides y la secreción de PTH, reduciendo así la concentración sérica de Ca^{2+} . [22]

El RAAS afecta principalmente a la secreción de PTH a través de los receptores para AT1R y MR expresados en tejido paratiroideo. Lo anterior se evidenció en reportes de patología donde se detectaron AT1R y MR en tejido de adenoma paratiroideo, con un aumento de 2 a 4 veces en la expresión en comparación con la paratiroides normal. Lo que apoya la hipótesis de que la aldosterona contribuye a la regulación de la secreción de PTH. [23]

La esteroidogénesis suprarrenal es activada por PTH y PTH-RP al unirse al receptor de PTH/PTH-RP, para iniciar múltiples vías de transducción de señales que activan el RAAS.[24] La PTH puede aumentar la liberación de AMPc e inositol trifosfato de las células adrenocorticales mediante la activación de la señalización acoplada a la proteína G. Se ha demostrado que los inhibidores de PTH inhiben la producción de AMPc por parte

de las células adrenocorticales, el resultado final de la PTH es un efecto positivo sobre la RAAS y la liberación de renina. [13]

- **Papel del sistema aldosterona-renina-angiotensina y PTH en hipertensión arterial.**

El RAAS es uno de los mecanismos hormonales más importantes en el control de la estabilidad hemodinámica al regular la presión arterial, el volumen de líquidos y el equilibrio sodio-potasio. Debido a ello, una alteración en cualquiera de las moléculas que componen el RAAS contribuye al desarrollo de la hipertensión arterial sistémica. El aumento del cociente aldosterona-renina en pacientes con hipertensión se considera un predictor de lesión cardiovascular exacerbada, además de aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica resistente a tratamiento. Las concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona también pueden inducir alteraciones estructurales y funcionales en el corazón, los riñones y los vasos sanguíneos, como inflamación vascular, fibrosis miocárdica, nefroesclerosis y remodelación tisular. [25, 26, 27]

El HPTP se ha asociado con un mayor riesgo de hipertensión, con una prevalencia que oscila entre el 40 % y el 65 %.[12] La PTH puede elevar la presión arterial de cinco maneras, aumentando así el riesgo de enfermedad cardiovascular.

1) La PTH actúa como un ionóforo para el Ca^{2+} y promover la entrada en las células, aumentando la vasoconstricción y elevando la presión arterial.

2) La PTH promueve la remodelación vascular y cardíaca, acelerando el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes con HPTP, esto se explica por el efecto directo de la PTH sobre las células del músculo liso vascular y las células endoteliales.

3) Las concentraciones más altas de PTH aumentan el grado de rigidez vascular y, por lo tanto, aumentan la poscarga cardíaca.

4) La PTH aumenta la actividad de la renina plasmática y, por lo tanto, incrementa la presión arterial.

5) La PTH estimula la secreción de aldosterona en las células adrenocorticales, lo que aumenta la presión arterial. [13]

- **Papel del sistema aldosterona-renina-angiotensina y PTH en enfermedad cardiovascular.**

La PTH, en modelos animales, tiene efectos cronotrópicos, debido a un aumento en la corriente de marcapasos del nódulo sinoauricular. En el corazón normal, el calcio ionizado ingresa a las células a través de los canales de calcio de tipo L después de cada potencial de acción, lo que desencadena la liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico a través de los canales del receptor de rianodina tipo 2. Durante la diástole, el Ca^{++} citosólico se elimina mediante la recaptación en el retículo sarcoplásmico y la extrusión transmembrana a través del intercambiador de sodio y calcio. Por lo tanto hay una mayor fuga de Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico y una mayor actividad del intercambiador pueden aumentar el riesgo de arritmias supraventriculares.[28]

La PTH participa en la expresión de parámetros proinflamatorios y proateroscleróticos endoteliales, como los productos finales de la glicación avanzada del receptor (Rage) y la interleucina 6, además, estimula la expresión del ARNm de VEGF, que está implicado en el crecimiento vascular y tiene el potencial de acelerar la formación y progresión de la aterosclerosis y remodelación vascular.[29, 30]

Existe una interacción entre la PTH y el sistema renina-angiotensina-aldosterona: la activación del receptor específico de PTH aumenta directamente la secreción de

aldosterona y potencia su secreción dependiente de angiotensina 2 en estudios in vitro.[31, 32]

Clifton-Bligh et al. estudiaron pacientes con HPTP entre 1961 y 1994 de forma prospectiva hasta 2011. Demostraron que tanto los pacientes tratados quirúrgicamente como los no tratados tienen un mayor riesgo de mortalidad. Enfatizando que factores como la presencia de diabetes mellitus, enfermedad coronaria e hipertensión arterial tenían un impacto significativo en la mortalidad.[33]

Cambios subclínicos de la actividad de los componentes del RAAS podrían ser predictores de patología cardiovascular en pacientes con HPTP, por lo tanto, la paratiroidectomía podría ser efectiva para prevenir complicaciones cardiovasculares solo si se realiza en la fase temprana de la enfermedad.[34, 12]

- **Manifestaciones cardiovasculares y metabólicas de HPTP**

Se ha documentado un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con HPTP, debido a la presencia de: enfermedad arterial coronaria asintomática, la hipertrofia ventricular izquierda, anomalías funcionales cardíacas, placa carotídea y disfunción endotelial.[7, 35]

El HPTP se asocia con una mayor prevalencia de dislipidemia. Se observó una disminución en la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y un aumento en las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos en comparación con una población control. No se observaron disminuciones significativas en las concentraciones de colesterol total, HDL-C, LDL-C o triglicéridos 3 meses , 6 meses y 1 año después de la paratiroidectomía en cuatro estudios prospectivos.[36, 37, 38]

La prediabetes y diabetes mellitus es tres veces más frecuente en pacientes con HPTP que en la población general. Un nivel elevado de PTH se correlaciona con disfunción de las células beta pancreáticas y la resistencia a la insulina periférica. La PTH altera la señalización de la insulina en los adipocitos, disminuyendo la expresión de moléculas clave de la señalización de la insulina, como el transportador de glucosa 4 (GLUT4) y el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), lo que conduce a una disminución de la sensibilidad a la insulina. [39, 40] Dos estudios observacionales, que incluyeron 21 y 48 pacientes con HPTP quienes se les realizó paratiroidectomía, sin grupo control, mostraron una disminución significativa en la puntuación HOMA-IR a los 2 y 6 meses después de la paratiroidectomía, lo que refleja una mejora en la sensibilidad a la insulina.[39,41]

La PTH ejerce una acción directa sobre los cardiomiocitos a través de receptores específicos, provocando un aumento de la entrada de calcio intracelular con efectos inotrópicos, cronotrópicos e hipertróficos positivos sobre el miocardio. La remodelación cardíaca observada en pacientes con HPTP generalmente se asocia con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y, en menor medida, con disfunción sistólica.[42]

Un metaanálisis de 2015 realizado en pacientes con HPTP por McMaohn et al., que incluyó 15 estudios con un total de 457 pacientes, mostró que seis meses después de la paratiroidectomía, se asoció con una disminución de la masa ventricular izquierda (12.5%) y que las concentraciones más altas de PTH predicen un mayor beneficio cardiovascular.[43]

La identificación de receptores de PTH dentro del sistema cardiovascular, por ejemplo: en los cardiomiocitos, el músculo liso vascular y las células endoteliales, indica que la secreción inadecuada de PTH puede afectar la salud cardiovascular más allá de la desregulación de la homeostasis del calcio y el fosfato.[24]

- **Características del sistema aldosterona-renina-angiotensina en pacientes con hiperparatiroidismo primario.**

Un estudio realizado por Brunaud L. et al, mostró una correlación positiva significativa entre la PTH preoperatoria y las concentraciones de aldosterona, donde el objetivo principal fue evaluar el nivel de aldosterona en pacientes con HPTP. La conclusión que se realizó en el estudio fue que las concentraciones de aldosterona aumentan en pacientes con PTH >100 ng/L y que existe una correlación positiva entre la PTH y las concentraciones preoperatorias de aldosterona, por lo que la aldosterona podría ser un buen candidato como marcador de los síntomas cardiovasculares observados en pacientes con HPTP. [35]

Existen reportes de casos clínicos de desarrollo combinado de HPTP y tumor productor de aldosterona de la glándula suprarrenal, los estudios de expresión génica e inmunohistoquímica revelaron la expresión del receptor de PTH tipo 1 en los nódulos adrenocorticales productores de aldosterona y del receptor de mineralocorticoides en los núcleos de las células de adenomas paratiroideos. Por lo que se plantea la existencia de un vínculo bidireccional entre la zona glomerulosa adrenocortical y la glándula paratiroides, con un impacto en la regulación del metabolismo del calcio y la presión arterial.[23, 34]

Bernini et al. compararon actividad de renina plasmática en pacientes con hiperparatiroidismo vs sujetos normales e hipertensos esenciales, observando una débil correlación positiva entre PTH y de renina plasmática.[44]

- **Efecto de las paratiroidectomía sobre el sistema aldosterona-renina-angiotensina. en pacientes con hiperparatiroidismo primario.**

Dentro de una revisión de la literatura, solo hay tres estudios reportados con el objetivo primario de estudiar la actividad de los componentes del RAAS en pacientes con HPTP antes y después de la paratiroidectomía.

El primero en estudiar el efecto de la paratiroidectomía sobre el RAAS fue Bernini y cols, el cual realizó un estudio prospectivo en 20 pacientes evaluando la función del sistema RAAS durante la ingesta constante de sodio antes y después de la cirugía.[44]

En el cual obtuvo los siguientes resultados:

- Antes de la cirugía, las concentraciones de PTH en pacientes con HPTP se correlacionaron positivamente con actividad plasmática de renina y no se asociaron con valores de aldosterona plasmática. [44]
- La extirpación de la glándula paratiroides fue seguida por una reducción significativa de PTH ($P < 0,006$), calcio plasmático ($P < 0,001$) y urinario ($P < 0,01$), y fosfato urinario ($P < 0,01$) y por un aumento del fosfato plasmático ($P < 0,02$), potasio ($P < 0,02$) y sodio ($P < 0,03$). Actividad plasmática de renina, aldosterona y presión arterial no mostraron cambios significativos después de la cirugía. [44]
- No se observaron diferencias en PTH, actividad plasmática de renina, aldosterona plasmática y urinaria, calcio y sodio en pacientes con HPTP e hipertensión arterial sistémica versus normotensos y no cambiaron después de la extirpación del adenoma paratiroideo. [44]
- En conclusión a este estudio, los resultados no permitieron suponer una relación causal mediada por la renina entre el hiperparatiroidismo y los valores elevados

de presión arterial. Como hallazgo único a favor de la hipótesis de un papel estimulante de la PTH en la secreción de renina, se observó una relación débil entre la PTH y la actividad plasmática de renina. [44]

El segundo de los estudios lo llevó a cabo Dobreva, et al, el cual realizó un estudio comparativo de pacientes con HPTP y el grupo control. La primera etapa incluyó 56 pacientes (grupo 1) antes y al tercer día después de la cirugía. La segunda etapa del estudio se realizó 12 meses después de la cirugía en 27 pacientes con remisión del HPTP (grupo 2). En este subgrupo de estudio, el 11,1% (n=3) eran hombres, el 88,9% (n=24) eran mujeres, la relación fue de 1:8, la mediana de edad fue de 55 años. [11]

Con los siguientes resultados:

- Antes de la cirugía, el grupo 1 mostró una correlación moderada entre PTH y ARP ($p=0,014$; $r=0,33$). En el postoperatorio temprano, las concentraciones de calcio en sangre se correlacionaron positivamente con ARP ($p=0,020$; $r=0,31$) y aldosterona sérica ($p=0,030$; $r=0,30$).[11]
- Los pacientes post operados demostraron disminución de actividad plasmática de renina y aumento de angiotensina II en relación con los controles, alcanzando significación estadística en el grupo 1 ($p<0,001$). [11]
- Al tercer día después de la cirugía (grupo 1), se observó una disminución de la aldosterona ($p=0,009$) y una tendencia a la baja de la actividad plasmática de renina ($p=0,030$).[11]
- Sin embargo, 12 meses después de la cirugía (grupo 2), hay un aumento de actividad plasmática de renina ($p=0,018$), una disminución de angiotensina II ($p=0,032$) en relación con los valores iniciales y su normalización. No hubo cambios significativos en el nivel de aldosterona en esta muestra ($p=0,737$).[11]

Obteniendo las siguientes conclusiones: en pacientes con HPTP, no hubo una correlación entre los parámetros del metabolismo del fósforo y el calcio y los indicadores RAAS, sin embargo, se demostró un aumento en la concentración de angiotensina II, que tiene un efecto vasoconstrictor y probablemente contribuye al desarrollo de hipertensión arterial sistémica en esta patología. El tratamiento quirúrgico del HPTP puede tener un efecto positivo sobre la actividad del RAAS en forma de una disminución del nivel de AT II.[11]

Otro de los estudios realizados con el objetivo de estudiar la actividad de los componentes del sistema RAAS en pacientes con HPTP antes y después de la paratiroidectomía, demostró que los pacientes normotensos con HPTP no mostraron ninguna correlación de las concentraciones de PTH y calcio sérico con los componentes del RAAS ni antes de la cirugía ni en el postoperatorio temprano (3 días después de la cirugía); sin embargo, se observó una disminución significativa en el nivel de aldosterona sérica 3 días después de la paratiroidectomía exitosa ($p = 0,004$).[34]

Se ha demostrado que la paratiroidectomía reduce la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes con aldosteronismo primario y mejora las complicaciones metabólicas asociadas con HPTP, probablemente asociado a una menor secreción de aldosterona en respuesta a la disminución de la PTH.[13, 24]

En nuestra población se ha reportado un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico con una frecuencia de hipertensión arterial sistémica en 52% en pacientes mexicanos con HPTP [45], sin embargo no existen estudios que evalúen las características del eje renina-angiotensina- aldosterona ni el efecto de la paratiroidectomía sobre el mismo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El establecimiento de las interacciones entre el sistema renina – angiotensina – aldosterona con el sistema hormonal del metabolismo de calcio en sujetos con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario antes y después de la paratiroidectomía de manera oportuna permitirá crear estrategias de prevención y tratamiento con el objetivo de la disminución de las complicaciones cardiovasculares asociadas al hiperparatiroidismo primario.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Pregunta principal

- ¿Cuáles son las características de las concentraciones de aldosterona, renina y de la relación aldosterona-renina antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario tratados en el Hospital de Especialidades CMN, SXXI?

Pregunta secundaria

- ¿Cuál es la asociación entre las concentraciones de aldosterona y PTH antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario?
- ¿Cuál es la asociación entre las concentraciones de renina y PTH antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario?
- ¿Cuál es la asociación entre la relación aldosterona-renina y PTH antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario?
- ¿Cuál es la asociación entre las concentraciones de aldosterona e hipertensión arterial antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario?

- ¿Cuál es la asociación entre las concentraciones de renina e hipertensión arterial antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario?
- ¿Cuál es la asociación entre la relación aldosterona-renina e hipertensión arterial antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario?

JUSTIFICACIÓN

En la clínica de metabolismo óseo del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atienden aproximadamente a más 200 pacientes, comprendiendo diversas patologías siendo la principal el HPTP. Los pacientes con el diagnóstico de HPTP cuentan con un elevado riesgo cardiovascular mediado por las interacciones bidireccionales que existen entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el eje calcitropico regulado principalmente por la PTH. La identificación de los cambios antes y después de la paratiroidectomía sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona permitirá crear estrategias de prevención y tratamiento con el objetivo de la disminución de las complicaciones cardiovasculares y disminución de costos asociados a la atención sanitaria, asociadas al HPTP.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existe una disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de aldosterona, renina y en la relación aldosterona-renina después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar las características de las concentraciones de aldosterona, renina y de la relación aldosterona-renina antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario tratados en el Hospital de Especialidades CMN, SXXI.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar la asociación entre las concentraciones de aldosterona y PTH antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario.
- Identificar la asociación entre las concentraciones de renina y PTH antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario
- Identificar la asociación entre la relación aldosterona-renina y PTH antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario
- Identificar la asociación entre las concentraciones de aldosterona e hipertensión arterial antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario
- Identificar la asociación entre las concentraciones de renina e hipertensión arterial antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario
- Identificar la asociación entre la relación aldosterona-renina e hipertensión arterial antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Por finalidad del estudio: Analítico
- Por control del factor de estudio: Experimental
- De acuerdo a la medición de variables en la secuencia del tiempo: Estudio antes y después
- De acuerdo a la cronología: Prospectivo
- Por la naturaleza del estudio: Clínico
- Aleatorización: Ninguna.

Universo de trabajo. Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de Metabolismo óseo.

Población blanco. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, atendidos en la Clínica de metabolismo óseo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI entre febrero del 2018 y febrero del 2022.

Población de estudio. Todos los pacientes tratados en la clínica de metabolismo óseo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, tratados con paratiroidectomía.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario tratados con paratiroidectomía.
- Pacientes con evaluación bioquímica completa antes y después de la cirugía.

- Determinación de los valores séricos de: calcio, fósforo, PTH, renina, aldosterona.

- Pacientes que acepten participar y firmen el consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- Paciente sin expediente clínico completo para obtención de datos.
- Pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular establecida: Antecedente de al menos 1 de las siguientes condiciones de salud: coronariopatía, isquémica o infarto de miocardio, arritmia, accidente cerebrovascular, aneurisma o claudicación intermitente.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Años	Expediente clínico.
Género	Cualitativa Nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres.	sexo: masculino o femenino.	0=hombre 1= mujer	Expediente clínico.
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa dicotómica	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ ml/Hg.	Presión arterial con cifras $\geq 140/90$ ml/Hg.	0= no 1= si	Expediente clínico.
Tipo de tratamiento antihipertensivo	Cualitativa politómica	Medicamento utilizado para el control de la tensión arterial sistémica.	Grupo farmacológico utilizado para el control de la presión arterial.	1= inhibidores de la ECA 2= Antagonistas de angiotensina II 3= bloqueadores de canales de calcio 4= Diuréticos	Expediente clínico.

				<p>tiazidicos</p> <p>5= Diuréticos ahorradores de potasio</p> <p>6= Bloqueadores de receptores beta</p> <p>7= Bloqueadores de receptores alfa</p>	
Presión arterial sistólica (PAS)	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>	<p>Presión máxima que se alcanza en el sistole. Esta depende fundamentalmente del débito sistólico, la volemia y la distensibilidad de la aorta y las grandes arterias.</p>	<p>Aparición del primer ruido de Korotkoff, acorde a la técnica descrita en el apéndice F de la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.</p>	mmHg	Expediente clínico
Presión arterial diastólica (PAD)	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>	<p>La mínima presión de la sangre contra las arterias y ocurre durante el diástole. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica.</p>	<p>Aparición del quinto de los ruidos de Korotkoff, acorde a la técnica descrita en el apéndice F de la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.</p>	mmHg	Expediente clínico
PTH	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>	<p>Hormona peptídica producida por la glándula paratiroides, la cual, tras la unión a su receptor, PTH1R principalmente, promueve la resorción ósea, la reabsorción de calcio a nivel renal y la 1-α hidroxilación con el fin de mantener la homeostasis del calcio.</p>	<p>Cifra de hormona paratiroidea sérica biológicamente activa de 48 aminoácidos, con amino y carboxiterminal, medida antes y después de la paratiroidectomía.</p>	pg/mL	Expediente clínico
Calcio	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>	<p>Elemento químico o ión, metal blando, presente de manera libre o precipitado, que actúa como cofactor u hormona (unión a su receptor CaSR), necesario para el metabolismo mineral óseo, coagulación, metabolismo de hidratos de carbono, lípidos, proteínas, neurotransmisión y</p>	<p>Cantidad de ión calcio medida antes y después de la paratiroidectomía.</p>	mg/dL	Expediente clínico

		contracción muscular, entre otras funciones.			
Fósforo	Cuantitativa Continua	Macromineral, importante para la formación ósea, metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono, formación de membranas, contracción muscular, función cardiovascular, neurotransmisión, entre otras funciones.	Cantidad de ión medida antes y después de la paratiroidectomía.	mg/dL	Expediente clínico
Aldosterona	Cuantitativa Continua	Hormona esteroidea 11 β ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnen-18-al de 360 Da, producida en la capa glomerular de las glándulas suprarrenales. Actúa en la conservación del sodio, tanto secretando potasio como incrementando la presión sanguínea.	Cifra de hormona aldosterona sérica biológicamente activa, medida antes y después de la paratiroidectomía.	ng/dL	Expediente clínico
Renina	Cuantitativa Continua	Es una aspartil proteasa con 340 aminoácidos y peso molecular de 37 kDa, se sintetiza en los riñones como una forma inactiva y se libera a la circulación en respuesta a concentraciones bajas de sodio intratubular, hipotensión en las arteriolas aferentes y activación simpática. En el torrente sanguíneo, la pro-renina se activa para producir la forma activa, cataliza la escisión de la glicoproteína angiotensinógeno, generando angiotensina I la cual es escindida por la enzima convertidora de angiotensina para producir angiotensina II, el principal efector en el RAAS.	Cifra de hormona renina sérica biológicamente activa, medida antes y después de la paratiroidectomía.	ng/L.	Expediente clínico
Relación aldosterona-renina	Cuantitativa Continua	Relación que existe entre las concentraciones de aldosterona renina, de acuerdo a las recomendaciones internacionales.	Ratio de las concentraciones séricas de aldosterona entre las concentraciones séricas de renina, (por PAC/DCR <3.7) medida antes y después de la paratiroidectomía.	ng/dl / mUI/L	Expediente clínico

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio clínico prospectivo analítico experimental sin aleatorización, en un centro de atención de tercer nivel, entre abril de 2022 y enero de 2023. Se solicitó la participación en este estudio a todos los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario quienes se les realizó paratiroidectomía como tratamiento primario de la enfermedad. A los pacientes que participaron en el estudio, se les brindó y explicó el consentimiento informado, realizado en base a los artículos 20, 21 y 22 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Se les tomó una muestra de sangre antes de la paratiroidectomía, 3 y 6 meses después de la operación. Se evaluaron las concentraciones séricas de calcio, fósforo, PTH, vitamina D y aldosterona, renina y angiotensina. La determinación de los mismos se realizó utilizando los siguientes métodos de laboratorio:

- Aldosterona:

El ensayo de aldosterona LIAISON® utiliza tecnología de inmunoensayo quimioluminiscente, destinado a determinación cuantitativa de aldosterona en suero humano, plasma con EDTA y muestras de orina.

Procedimiento: requiere ayuno de 8 horas, consumo habitual de sal u otro cuando la orden médica lo especifique, evitar la ingesta de alcohol 24 horas antes de toma de muestra, la muestra se debe tomar antes de las 10:00 AM, volumen necesario de sangre: 2 mL.

Intervalos de referencia: El ensayo LIAISON® Aldosterone mide entre 3 y 100 ng / dL. El valor notificable más alto sin dilución es 100 ng / dL. Las muestras de suero o plasma con EDTA que se leen por encima del rango del ensayo se pueden diluir con el diluyente de endocrinología LIAISON® (319133) y volver a analizar. Dilución sugerida: 1 parte de muestra y 9 partes de diluyente de endocrinología.

- Renina

El ensayo LIAISON® Direct Renin emplea la tecnología de la quimioluminiscencia en un ensayo inmunológico para la determinación cuantitativa in vitro de la renina en muestras de plasma humano obtenido con EDTA.

Procedimiento: requiere ayuno de 8 horas, consumo habitual de sal u otro cuando la orden médica lo especifique, evitar la ingesta de alcohol 24 horas antes de toma de muestra, la muestra debe tomarse antes de las 10:00 AM, volumen necesario de sangre para mantener la proporción adecuada de anticoagulante.

Intervalos de referencia: El ensayo LIAISON® Renin sedestación/decúbito: 2,8-40 mUI/L

- Paratohormona

El LIAISON® N-TACT® PTH Gen 11 es un inmunoensayo quimioluminiscente in vitro (CLIA) destinado a la determinación cuantitativa de la hormona paratiroidea humana intacta en suero, EDTA y muestras de plasma con heparina de litio.

No requiere preparación especial del paciente.

Intervalos de referencia: El ensayo LIAISON® PTH: 14.5 - 87.1 pg/ml

- Vitamina D

El LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay utiliza la tecnología de inmunoensayo por quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la 25-hidroxivitamina D y de otros metabolitos hidroxilados de vitamina D en suero humano, plasma EDTA o plasma con heparina de litio.

Es recomendable tomar la muestra en ayunas, pero no es imprescindible.

El LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay de DiaSorin mide entre 4 y 150 ng/ml.

La revisión de la literatura sugiere los siguientes rangos para clasificar el estado de 25 OH vitamina D:

- Deficiencia <10 ng/ml

- Insuficiencia 10-30 ng/ml
- Suficiencia 30-100 ng/ml
- Toxicidad >100 ng/ml

Se evaluó la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) preoperatoria y postoperatoria sin retirar la medicación antihipertensiva. El efecto de los medicamentos antihipertensivos se evaluó en el análisis de estudio porque podrían afectar el metabolismo de los componentes del sistema renina – angiotensina - aldosterona.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su distribución; para establecer dicha normalidad en la distribución de se utilizo la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para la comparación antes y después, se utilizo la prueba t o prueba de Wilcoxon de acuerdo a la distribución de las variables. Para establecer una correlación entre las variables, se utilizo el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, de acuerdo al tipo de variable. Se realizo análisis multivariado de acuerdo a los hallazgos en el análisis bivariado. Se considero un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizo el paquete estadístico SPSS v.24 y STATA v.13 para el análisis.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se determinó el siguiente cálculo del tamaño de la muestra para el presente estudio:

$$x = Z(\alpha/100)^2 r(100-r)$$

$$n = N \times \left[\frac{1}{((N-1)E^2 + x)} \right]$$

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

Tamaño de muestra estimado:

Ho: $p = 0.9$, donde p es la proporción de la población asumida.

alfa = 0.0500 (dos colas)

poder = 0.9000 p alterna = 0.1500 nivel de confidencialidad = 95%

Tamaño de muestra estimado: $n = 39$

Basado en el artículo de Dobrev EA, et al. donde se evaluó a 27 pacientes a quienes se les realizó paratiroidectomía como tratamiento de elección de HPTP.

FACTIBILIDAD

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con más de 200 pacientes con HPTP en la clínica de metabolismo óseo. Dicha clínica, cuenta con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para la atención integral de los pacientes con HPTP, tanto para la obtención de datos clínicos como para la evaluación de sus características bioquímicas. Aunado a lo anterior, se cuenta con un abordaje multidisciplinario para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con HPTP, destacando el papel del servicio de cirugía de cabeza y cuello, enfocados en el tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes. El grupo de investigadores tiene amplia experiencia en el abordaje clínico de pacientes con enfermedad ósea metabólica, así como en el ámbito de la investigación.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de investigación se llevo a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki, incluyendo las últimas enmiendas, priorizando en los principios científicos y de moralidad para su justificación. Este estudio se llevo a cabo por y bajo la supervisión de personal calificado, con objetivos dirigidos a la detección de la relación aldosterona-renina antes y

después de la paratiroidectomía en pacientes con diagnóstico de HPTP, promoviendo los beneficios hacia el sujeto.

El protocolo se llevo a cabo siguiendo las normas institucionales en materia de investigación científica y se inicio hasta ser aprobado por el comité institucional de ética e investigación. Toda la información vertida y generada en el protocolo fue manejada con confidencialidad. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17, este estudio se considero de riesgo mayor al mínimo, ya que es un estudio que incluyo procedimientos quirúrgicos, como la paratiroidectomía, en la atención de los pacientes con diagnóstico de HPTP. Los beneficios del estudio serán principalmente clínicos, científicos y orientados a optimizar los protocolos de atención integral al paciente con hiperparatiroidismo primario. Este estudio proporciono un mayor beneficio para el pronóstico del paciente sobre el riesgo que conlleva.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y basales de los pacientes.

Se incluyeron 104 pacientes con HPTP, que se encuentran en seguimiento en la clínica de calcio del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del servicio de endocrinología; del total de la muestra el 77.9% fueron mujeres y 22.1% fueron hombres. La mediana de la edad fue de 63.5 años (61-66). El 56.7% de los pacientes tenía hipertensión arterial sistémica antes de la cirugía. Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

Genero; % (n=)	Mujeres: 77.9 (81) Hombres: 22.1 (23)
Edad (años)	63.5 (61-66)
IMC	26 (22-31)
Hipertensión arterial sistémica; % (n=)	Pre-quirúrgica: 56.7 (59) Post-quirúrgica: 32.7 (34)
Tratamiento de hipertensión arterial; % (n=)	Hidroclorotiazida 18.3 (19) Inhibidores de la ECA: 9.6 (10) Bloqueadores del receptor ARA II: 38.5 (40) Beta-bloqueador: 8.7 (9)
Daño óseo; % (n=)	54.8 (57)
Daño riñón; % (n=)	35.6 (37)
Causa del hiperparatiroidismo primario; % (n=)	Adenoma: 82 (78.9) Hiperplasia: 18.3 (19) Carcinoma: 2.9 (3)

Características clínicas y bioquímicas del eje calcitropic, aldosterona, renina y de la relación aldosterona-renina antes y después de la paratiroidectomía

Se evidencio a los 6 meses post-paratiroidectomía, diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PTH [217 (55-380) vs 37 (33-40); p=0.001], concentraciones séricos de vitamina D [10.4 (5.2-18.1) vs 36 (29.6-43.4); p=0.001], calcio corregido [11.2 (10.4-12.1) vs 10 (9.5-10.2); p=0.001], fosforo [1.7 (1.5-1.8) vs 2.9 (2.7-3.1); p=0.001], calcio en orina de 24 horas [135 (72-270) vs 100 (70-200); p=0.001] (Tabla 2).

No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de magnesio [2.0 (1.5-2.1) vs 2.0 (1.8-2.2); p=0.17], fosforo en orina de 24 hrs [330 (165-662) vs 332 (170-665);p=0.77], aldosterona [17.5 (13.50-29.3) vs 19 (12.39-29.8): p=0.12], renina [24.3 (15.80-24-3) vs 30.40 (14.9-68.9); p=0.85] ni en la relación aldosterona/renina [0.5 (0.12-3.5) vs 0.62 (0.23-1.91); p=0.75] a los 6 meses post-paratiroidectomía (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas del eje calcitropic, aldosterona, renina y de la relación aldosterona-renina antes y después de la paratiroidectomía

	Antes de la paratiroidectomía	A los 6 meses post-paratiroidectomía	p=
Hipertensión arterial sistémica; % (n=)	56.7 (59)	32.7 (34)	0.05
Presión arterial sistólica (mmHg)	115 (100-150)	105 (100-130)	0.83
Presión arterial diastólica (mmHg)	70 (55-100)	65 (61-95)	0.13
PTH (pg/mL)	217 (55-380)	37 (33-40)	0.001
Vitamina D	10.4 (5.2-18.1)	36 (29.6-43.4)	0.001
Calcio corregido	11.2 (10.4-12.1)	10 (9.5-10.2)	0.001
Fósforo	1.7 (1.5-1.8)	2.9 (2.7-3.1)	0.001
Magnesio	2.0 (1.5-2.1)	2.0 (1.8-2.2)	0.17
Calcio en orina de 24 hrs	135 (72-270)	100 (70-200)	0.001
Fosforo en orina de 24 hrs	330 (165-662)	332 (170-665)	0.77
Aldosterona	17.5 (13.50-29.3)	19 (12.39-29.8)	0.12
Renina	24.3 (15.80-24-3)	30.40 (14.9-68.9)	0.85
Relación aldosterona/renina	0.5 (0.12-3.5)	0.62 (0.23-1.91)	0.75

Asociación entre aldosterona, renina, relación aldosterona-renina, hipertensión arterial y PTH antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Antes de la cirugía, las concentraciones de renina se correlacionaron negativamente con la relación aldosterona/renina ($r = -0.76$; $p = 0.002$) y la TA diastólica ($r = -0.34$; $p = 0.005$), sin evidenciarse asociación con la aldosterona ($p = 0.34$), la TA sistólica ($p = 0.16$), PTH ($p = 0.53$) o con el calcio sérico ($p = 0.09$).

Las concentraciones de aldosterona se correlacionaron positivamente con la relación aldosterona/renina ($r = 0.39$; $p = 0.001$), sin evidenciarse asociación con renina ($p = 0.34$), TA sistólica ($p = 0.28$), TA diastólica ($p = 0.44$) o PTH ($p = 0.70$).

A los 6 meses post-paratiroidectomía, las concentraciones de renina se correlacionaron positivamente con la renina prequirúrgica ($r=0.64$; $p=0.03$), negativamente la relación aldosterona/renina post-quirúrgica ($r= -0.62$; $p=0.001$), la TA sistólica postquirúrgica ($r= -0.34$; $p=0.045$) y la TA diastólica postquirúrgica ($r= -0.49$; $p=0.011$), sin evidenciarse asociación con la aldosterona pre ($p=0.43$) o post-quirúrgica ($p=0.78$) y PTH pre ($p=0.07$) o post-quirúrgica ($p=0.85$).

La aldosterona post-quirúrgica se correlacionó positivamente con la aldosterona prequirúrgica ($r=0.54$; $p=0.04$), la relación aldosterona/renina prequirúrgica ($r= 0.58$; $p=0.045$) y la TA diastólica postquirúrgica ($r= 0.41$; $p=0.009$), sin evidenciarse asociación con la renina pre ($p=0.86$) o post-quirúrgica ($p=0.78$) y PTH pre ($p=0.82$) o post-quirúrgica ($p=0.97$).

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial sistémica en pacientes con HPTP ha sido ampliamente establecida, como lo podemos observar en el estudio de Pepe J. et al. de 2017, donde se ha asociado un mayor riesgo ante a presencia de HPTP, con una prevalencia entre 40 al 65% y del 52% en un estudio realizado por Mendoza V. y cols. en población mexicana, que concuerda con lo encontrado en nuestro estudio donde se evidencio una prevalencia del 56.7%.

En nuestro estudio, demostramos una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de hipertensión arterial sistémica, del 56.7%($n=59$) a 32.7% ($n=34$), resultado que contrasta con lo reportado por Bernini y cols, donde no hubo diferencia en la prevalencia de hipertensión arterial sistémica antes y después de la paratiroidectomía [12, 44, 45]. Esta descrito que la presencia de hipertensión arterial sistémica en pacientes con HPP, muestran un incremento de la mortalidad cardiovascular como lo describió Walker

MD. et al. [7], de ahí la importancia de la realización de este estudio para determinar las características clínicas y bioquímicas del RAAS en pacientes con HPTP antes y después de la paratiroidectomía.

El RAAS y la regulación de la secreción de PTH están íntimamente relacionados, como lo describieron Isales C. et. al y Mazzocchi G. et al. [31, 32] En nuestro estudio se analizaron pacientes con diagnóstico de HPTP y se evaluó las características del RAAS antes y 6 meses posterior a la cirugía, utilizando las variables previamente descritas. Nuestros resultados mostraron que los pacientes presentaban una disminución estadísticamente significativa de las concentraciones de PTH, calcio sérico, calcio en orina de 24 horas y un aumento en las concentraciones de fosforo sérico. Estos hallazgos se podrían comparar con los publicados por Bernini y cols, en donde se evaluaron 20 pacientes, la principal diferencia entre ambos estudios es el tamaño de la muestra (20 vs 104). Ambos estudios no evidenciaron cambios significativos en las concentraciones de aldosterona y renina después de la cirugía. [44]

En el meta análisis realizado por McMaohn y cols., mostró que posterior a 6 meses de la paratiroidectomía la disminución de las concentraciones de PTH predicen un mayor beneficio cardiovascular, por lo que será necesario el seguimiento y la realización de estudios que evalúen la función cardiovascular de nuestra población de estudio, para determinar si los hallazgos realizados por McMaohn y cols., son aplicables en nuestra población.[43]

Un estudio realizado en el 2020 por Dobrevá y cols., (n=27), reportó la ausencia de correlación entre los parámetros del eje calciotropico y los parámetros que evalúan el eje RAAS, hallazgo que concuerda con nuestro estudio, sin embargo, Dobrevá, y cols., demostraron un aumento en la concentración de angiotensina II, la cual por sus propiedades vasoconstrictoras, probablemente contribuya al desarrollo de hipertensión

arterial sistémica en pacientes con HPTP, por lo cual la realización de la paratiroidectomía podría tener un efecto positivo sobre la actividad del RAAS, produciendo una disminución en las concentraciones de angiotensina II, por lo cual proponemos continuar con esta línea de investigación y en estudios futuros realizar la evaluación de angiotensina II y su asociación con PTH, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica y posibles desenlaces cardiovasculares. [11] Específicamente en pacientes con HPTP, la asociación entre renina, aldosterona, PTH e hipertensión arterial no había sido previamente estudiada por lo que nuestros hallazgos resultan novedosos. En este estudio no detectamos una asociación entre renina y PTH o aldosterona y PTH, únicamente observamos asociaciones pre quirúrgicas entre renina y tensión arterial sistólica, renina y tensión arterial diastólica. En este sentido destacamos que si bien hubo una disminución de la prevalencia de hipertensión arterial sistémica post cirugía [56.7%(n=59) vs 32.7% (n=34)], no se puede atribuir esta disminución a modificaciones del RAAS, siendo importante el estudio a largo plazo en nuestra población para detectar otros factores que puedan condicionar la disminución de la prevalencia de hipertensión arterial sistémica y su impacto en la salud cardiovascular.

CONCLUSIONES

Los pacientes con diagnóstico de HPTP presentan mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica comparado con la población general (52% vs 49.4%). En nuestro estudio se evidenció una mejoría de las cifras tensionales posterior a la paratiroidectomía, disminuyendo la prevalencia de hipertensión arterial sistémica a los 6 meses (56.7% a 32.7%) [45, 46]. Al igual que lo reportado en la literatura nacional e internacional, no se demostró una diferencia significativa en las concentraciones de renina, aldosterona y relación aldosterona/renina posterior a los 6 meses de la paratiroidectomía, por lo que se

requieren estudios prospectivos para detectar otros factores asociados a la disminución de la hipertensión arterial sistémica en este grupo de pacientes con fines de optimizar los protocolos de atención y prevención de desenlaces cardiovasculares a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism. *Surgery* 2011;29:451e8.
2. al Zahrani A, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet*. 1997 Apr 26;349(9060):1233-8. doi: 10.1016/s0140-6736(96)06176-4.
3. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1122-9. doi: 10.1210/jc.2012-4022.
4. Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Apr 5;386(1-2):46-54. doi: 10.1016/j.mce.2013.09.005.
5. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*. 2016 Dec;280(6):574-583. doi: 10.1111/joim.12523.
6. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;27(3):333-43. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.006.
7. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):115-125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
8. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):902-12. doi: 10.1210/jc.2012-3168.

9. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
10. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasiaka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
11. Dobrova EA, Bibik EE, Eremkina AK, Ajnetdinova AR, Nikankina LV, Malysheva NM, Mokrysheva NG. [Dynamic changes of renin-angiotensin-aldosterone system parameters after surgery of primary hyperparathyroidism]. *Ter Arkh.* 2020 Nov 24;92(10):63-69. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.10.000725.
12. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2017 Dec;177(6):R297-R308. doi: 10.1530/EJE-17-0485.
13. Zheng MH, Li FX, Xu F, Lin X, Wang Y, Xu QS, Guo B, Yuan LQ. The Interplay Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Parathyroid Hormone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 20;11:539. doi: 10.3389/fendo.2020.0053

14. Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn.* 2000 Aug;2(3):105-15. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60624-1.
15. Navar LG. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system. *J Am Soc Hypertens.* 2014 Jul;8(7):519-24. doi: 10.1016/j.jash.2014.05.014.
16. Yatabe J, Yoneda M, Yatabe MS, Watanabe T, Felder RA, Jose PA, Sanada H. Angiotensin III stimulates aldosterone secretion from adrenal gland partially via angiotensin II type 2 receptor but not angiotensin II type 1 receptor. *Endocrinology.* 2011 Apr;152(4):1582-8. doi: 10.1210/en.2010-1070.
17. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007 Apr 7;369(9568):1208-19. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6.
18. Ceccoli L, Ronconi V, Giovannini L, Marcheggiani M, Turchi F, Boscaro M, Giacchetti G. Bone health and aldosterone excess. *Osteoporos Int.* 2013 Nov;24(11):2801-7. doi: 10.1007/s00198-013-2399-1.
19. De Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;22(9):1603-9. doi: 10.1681/ASN.2010121251.
20. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens.* 2015 Sep;29(9):515-21. doi: 10.1038/jhh.2014.125

21. Parker VJ, Gilor C, Chew DJ. Feline hyperparathyroidism: pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. *J Feline Med Surg*. 2015 May;17(5):427-39. doi: 10.1177/1098612X15581134.
22. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):1786-93. doi: 10.1172/JCI118224.
23. Maniero C, Fassina A, Guzzardo V, Lenzini L, Amadori G, Pelizzo MR, Gomez-Sanchez C, Rossi GP. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension*. 2011 Sep;58(3):341-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173948.
24. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N, Gaksch M, Grübler M, Fahrleitner-Pammer A, Mrak P, Toplak H, Kraigher-Krainer E, März W, Pilz S. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2014 Jan;63(1):20-31. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.016. .
25. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):960-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
26. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, Giorgi D, Scognamiglio R, Mariani M, Pessina AC. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002 Jul;40(1):23-7. doi: 10.1161/01.hyp.0000023182.68420.eb.
27. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. Primary aldosteronism and hypertensive disease.

Hypertension. 2003 Aug;42(2):161-5. doi:
10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11.

28. Di Pette DJ, Christenson W, Nickols MA, Nickols GA. Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein in genetic hypertension. *Endocrinology*. 1992 Apr;130(4):2045-51. doi: 10.1210/endo.130.4.1312438.
29. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Apr;292(4):F1215-8. doi: 10.1152/ajprenal.00406.2006.
30. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Clin Invest*. 2008 Nov;38(11):798-803. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02033.x.
31. Isales CM, Barrett PQ, Brines M, Bollag W, Rasmussen H. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology*. 1991 Jul;129(1):489-95. doi: 10.1210/endo-129-1-489.
32. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Feb;280(2):E209-13. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.2.E209.
33. Clifton-Bligh PB, Nery ML, Supramaniam R, Reeve TS, Delbridge L, Stiel JN, McElduff A, Wilmschurst EG, Robinson BG, Fulcher GR, Learoyd D, Posen S. Mortality associated with primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2015 May;74:121-4. doi: 10.1016/j.bone.2014.12.067.

34. Dobрева EA, Bibik EE, Eremkina AK, Rebrova O.Yu., Nikankina LV, Malysheva NM, Mokrysheva NG Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638>.
35. Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, Rancier M, Alrasheedi S, Caillard C, Ayav A, Weryha G, Mirallie E, Bresler L. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009 Dec;146(6):1035-41. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.041.
36. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, Rastad J. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Feb;56(2):253-60. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01468.x.
37. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, Apaydin M, Kan S, Ozbek M, Cakal E. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 May 8;19(1):106. doi: 10.1186/s12872-019-1093-4.
38. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Rejnmark L. Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3223-3232. doi: 10.1210/jc.2018-02456.
39. Duran C, Sevinc B, Kutlu O, Karahan O. Parathyroidectomy Decreases Insulin Resistance Index in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Indian J Surg*. 2017 Apr;79(2):101-105. doi: 10.1007/s12262-015-1431-4.

40. Antonopoulou V, Karras SN, Koufakis T, Yavropoulou M, Katsiki N, Gerou S, Papavramidis T, Kotsa K. Rising Glucagon-Like Peptide 1 Concentrations After Parathyroidectomy in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2020 Jan;245:22-30. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.019.
41. Karakose M, Caliskan M, Arslan MS, Demirci T, Karakose S, Cakal E. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017 Jan;55(1):283-288. doi: 10.1007/s12020-016-1175-3.
42. Agarwal G, Nanda G, Kapoor A, Singh KR, Chand G, Mishra A, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK, Syal SK. Cardiovascular dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: results of a prospective case control study. *Surgery.* 2013 Dec;154(6):1394-403; discussion 1403-4. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.047.
43. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, Zhang C, DiTullio M, Silverberg SJ, Walker MD. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec;100(12):4399-407. doi: 10.1210/jc.2015-3202.
44. Bernini G, Moretti A, Lonzi S, Bendinelli C, Miccoli P, Salvetti A. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism.* 1999 Mar;48(3):298-300. doi: 10.1016/s0026-0495(99)90075-6.
45. Mendoza-Zubieta V, Gonzalez-Villaseñor GA, Vargas-Ortega G, Gonzalez B, Ramirez-Renteria C, Mercado M, Molina-Ayala MA, Ferreira-Hermosillo A. High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with

primary hyperparathyroidism (PHPT). *BMC Endocr Disord.* 2015 Apr 3;15:16.
doi: 10.1186/s12902-015-0014-5.

46. Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., Ramírez-Villalobos, D., Hernández-Prado, B., Barquera, S. Epidemiología de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: diagnóstico, control y tendencias. *Ensanut 2020. Salud Publ Mex* 2021; 63:692-704. doi: 10.21149/12851.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	RELACIÓN ALDOSTERONA-RENINA ANTES Y DESPUÉS DE LA PARATIROIDECTOMÍA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
Patrocinador externo (si aplica):	---
Lugar y fecha:	Lugar: México, CDMX; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Fecha: / /
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	¿Por qué se realiza esta investigación? Los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario pueden presentar alteraciones relacionadas con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, un sistema que regula nuestra presión arterial, o que puede ocasionar complicaciones cardiovasculares pueden ser contraproducentes durante su evolución. Nos interesa tener más información médica al respecto de Usted, su enfermedad y este sistema para poder entenderlo mejor, por lo que estamos solicitando a los pacientes como usted participar en este estudio.
Procedimientos:	¿Qué procedimientos se realizarán en caso de que usted acepte participar? Su participación en este estudio consistiría en los siguiente: Permitir obtener la información de su expediente y durante las consultas de seguimiento relacionado a su diagnóstico, sus estudios realizados antes y después de la cirugía (paratiroidectomía) y los aspectos relacionados al motivo por el cual está usted en vigilancia en este hospital para poder ingresarla a una lista de pacientes con características similares.
Posibles riesgos y molestias:	Usted no será sometido a ningún riesgo adicional dado por su diagnóstico, por participar en este estudio. No se le solicitarán visitas ni estudios especiales y no tendrá ningún retraso o modificación en el proceso de manejo de su enfermedad. Usted continuará con su tratamiento y citas normalmente programadas.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibe ningún beneficio directo al participar en este estudio. Sin embargo con la información obtenida se llegará a un mejor entendimiento de las enfermedades del metabolismo del calcio su relación con otros sistemas y posibles complicaciones cardiovasculares, lo cual contribuirá al avance del conocimiento en esta área.
Información sobre resultados y	Los resultados de este estudio pueden generar cambios en el manejo

alternativas de tratamiento:	de su enfermedad, sin implicar riesgos adicionales para usted ni sus familiares o personas cercanas.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica o quirúrgica dentro del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Privacidad y confidencialidad:	Toda su información, incluyendo su identidad, será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son la Dra. Lourdes Balcázar Hernández, el Dr. Delfino Eduardo Rosas y la Dra. Irma Hernández García. La información no será transferida a otras personas ni comercializada de ninguna manera.
<p>No autoriza que se revise mi expediente.</p> <p>Si autorizo que se revise mi expediente solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se revise mi expediente para este estudio y estudios futuros.</p>	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Lourdes Balcázar Hernández, (investigador principal) Tel 556276900 ext 21551
Colaboradores:	Dr. Delfino Eduardo Rosas y Dra. Irma Hernández García, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la Dra. Lourdes Balcázar dra.lourdesbalcazar@gmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

RELACIÓN ALDOSTERONA-RENINA ANTES Y DESPUÉS DE LA PARATIROIDECTOMÍA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Folio: _____ Fecha de captura: _____

Ficha de identificación del paciente

Nombre: _____ Afiliación: _____
 Sexo: M F Teléfono: (_____) _____ Ocupación: _____
 Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ Cintura: _____ Cadera: _____

Antecedentes familiares

Diabetes mellitus Sí No Hipertensión Sí No Dislipidemia Sí No
 Litiasis Sí No Osteoporosis Sí No Cardiopatía Sí No
 Enfermedad autoinmune Sí No Cáncer Sí No Tumor endocrino Sí No
 Hiperparatiroidismo Sí No
 Enfermedad tiroidea Sí No ¿cuál y en quiénes? _____
 Otras Sí No _____
 Comentarios _____

Antecedentes personales

Diabetes mellitus Sí No Hipertensión Sí No Dislipidemia Sí No
 Cardiopatía Sí No Peso bajo Sí No Obesidad Sí No
 Enfermedad autoinmune Sí No Cáncer Sí No Tumor endocrino Sí No
 Insuficiencia renal Sí No Radiación Sí No
 Medicamentos que alteren metabolismo óseo Sí No
 ¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo? _____
 Tabaquismo Sí No tiempo _____ # cigarros/día _____

 Cancerígenos Sí No ¿cuáles? _____ IVU repetición Sí No
 Litiasis Sí No ¿cuántas ocasiones? _____
 Osteoporosis Sí No tiempo de diagnóstico _____ tratamiento Sí No
 Tipo de tratamiento _____
 Fecha de última evaluación _____
 Gastritis Sí No Pancreatitis Sí No Otras Sí No

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Fecha de diagnóstico: _____ Edad al Dx: _____

Clínico:

Asintomático: Sí No . En caso de no, describir presentación clínica: _____

Daño a órgano blanco: Sí No ¿Cuál?: _____
 T score: columna: _____ cuello femoral: _____ cadera: _____ 1/3 radio: _____

Bioquímico

Hallazgos bioquímicos más relevantes antes de la cirugía

Calcio corregido		PTH		Calcio urinario 24 h	
Fósforo		Creatinina		Fósforo urinario 24 h	
Vitamina D		Urea		Fosfatasa alcalina	
Renina		Aldosterona		PAC/DCR	

Imagenológico

SPECT-CT

¿Localizó?: Sí No . En caso de si, describir localización: _____

USG cuello

¿Localizó?: Sí No . En caso de si, describir localización: _____

Cirugía

Tratamiento quirúrgico: Sí No

Criterios para cirugía: _____

Tipo de tratamiento quirúrgico: _____

Cirujano: _____

Complicaciones post-quirúrgicas: Sí No ¿Cuáles?: _____

Reporte histopatológico

Folio: _____

No. de glándulas afectadas: _____

Localización de glándula (s) afectada (s): _____

Adenoma único hiperplasia adenoma múltiples carcinoma

Tamaño del tumor: _____

EVOLUCIÓN POST-PARATIROIDECTOMIA:

Hallazgos bioquímicos más relevantes al primer mes de la cirugía

Calcio corregido		PTH		Calcio urinario 24 h	
Fósforo		Creatinina		Fósforo urinario 24 h	
Vitamina D		Urea		Fosfatasa alcalina	
Renina		Aldosterona		PAC/DCR	

Hallazgos bioquímicos más relevantes al tercer mes de la cirugía

Calcio corregido		PTH		Calcio urinario 24 h	
Fósforo		Creatinina		Fósforo urinario 24 h	
Vitamina D		Urea		Fosfatasa alcalina	
Renina		Aldosterona		PAC/DCR	

Hallazgos bioquímicos más relevantes al sexto mes de la cirugía

Calcio corregido		PTH		Calcio urinario 24 h	
Fósforo		Creatinina		Fósforo urinario 24 h	
Vitamina D		Urea		Fosfatasa alcalina	
Renina		Aldosterona		PAC/DCR	